

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE M. LE PROFESSEUR BOUCHARD
ET DE M. CHARRIN

118

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 22 décembre 1898, à 1 heure

PAR

Marcel BROCARD

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

ANCIEN PRÉPARATEUR DE PHYSIQUE ET CHIMIE

LA GLYCOSURIE DE LA GROSSESSE

SA FRÉQUENCE — SA NATURE — SON MÉCANISME

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DE LA NUTRITION
DANS L'ÉTAT PUERPÉRAL

PRÉSIDENT : **M. BOUCHARD**, professeur.

JUGES. . { **MM. CORNIL**, professeur.
 { **BONNAIRE**,
 { **ROGER**, } agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, EDITEURS
3, RUE RACINE, 3

1898



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE M. LE PROFESSEUR BOUCHARD
ET DE M. CHARRIN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 22 décembre 1898, à 1 heure

PAR

Marcel BROCARD

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

ANCIEN PRÉPARATEUR DE PHYSIQUE ET CHIMIE

LA GLYCOSURIE DE LA GROSSESSE

SA FRÉQUENCE — SA NATURE — SON MÉCANISME

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DE LA NUTRITION

DANS L'ÉTAT PUERPÉRAL

PRÉSIDENT : **M. BOUCHARD**, professeur.

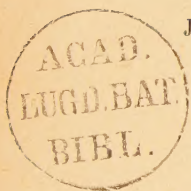
JUGES. . { **MM. CORNIL**, professeur.
 { **BONNAIRE**,
 { **ROGER**, } agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, EDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		TERRIER.
Matière médicale et Pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique.		LANDOUZY.
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.		CHANTEMESSE.
Clinique médicale.		{ POTAIN.
		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.		DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.		JOFFROY.
		RAYMOND.
Clinique chirurgicale.		{ BERGER.
		{ DUPLAY.
		{ LE DENTU.
		{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.		PANAS.
Clinique des voies urinaires.		GUYON.
Clinique d'accouchements.		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	WALLICH.
BROCA (AUG.).	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	
PIERRE DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME

Pour nos enfants

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BOUCHARD

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA CHARITÉ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'INSTITUT

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

A M. O. GRÉARD

RECTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MEMBRE DE L'INSTITUT

GRAND-CROIX DE LA LÉGION D'HONNEUR

INTRODUCTION

« La nutrition, c'est la vie avec son double mouvement d'assimilation et de désassimilation, de création et de destruction ».

(CH. BOUCHARD. *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 2^e édition, 1885, p. 16.)

De nombreux travaux ont permis de déterminer les lois générales de la nutrition normale. La physiologie et la thermodynamique ont pu fixer la ration alimentaire à l'état de repos et à l'état de travail. La chimie biologique a donné la formule urinaire d'un sujet en bonne santé et fait connaître quelques-unes de ses variations pathologiques. En fixant les *ingesta* et les *excreta*, ces deux sciences résolvaient en partie le double problème de la translation de pénétration et de la translation d'expulsion.

Par leur mutuel appui, elles éclairaient d'un jour nouveau les mutations intraorganiques que la physiologie, aidée de la clinique, s'efforce de saisir. Et, s'appuyant toujours l'une sur l'autre, elles établissaient, avec le bilan du métamorphisme, la part de l'énergie qui se manifeste sous forme de chaleur sensible ou de mouvement.

La pathologie générale de la grossesse présente

encore, à cet égard, des points inexplorés. On sait que, dans l'état puerpéral, les troubles de la nutrition ne sont pas rares et contribuent à donner une allure toute spéciale à cette période de la vie génitale. La femme enceinte n'a pas en effet le plein et parfait fonctionnement de ses organes. Bien respirer, bien digérer, avoir des mouvements souples et faciles sans éprouver aucune sensation fâcheuse de malaise : ce sont là des attributs d'une nutrition normale qu'on ne rencontre qu'exceptionnellement dans l'état puerpéral. Les anomalies sont au contraire fort nombreuses ; *ingesta* et *excreta* présentent des modifications quantitatives et qualitatives qui laissent prévoir des variations dans les transmutations vivifiantes et rétrogrades.

On a signalé la présence du sucre dans les urines : Quelle est sa fréquence ? Quelle est sa nature ? Pourquoi les tissus ne consomment-ils pas régulièrement tout le sucre que contient l'organisme de la femme gravide ?

On a remarqué l'augmentation de poids, l'embonpoint, voire l'obésité. Comment et pourquoi se constitue cette réserve grasseuse ? Quelle est la relation qui existe entre ces phénomènes d'apparence si différente, la glycosurie et l'adipogénie ? Comment naissent-ils, comment évoluent-ils ? Peut-on les prévenir, les modifier, les supprimer ? Quel est enfin leur mécanisme :

Telles sont les questions que nous allons essayer de résoudre.

Mais, avant d'aller plus loin, nous voudrions remplir un devoir agréable entre tous, remercier ceux qui, maîtres ou amis, nous ont aidé de leurs conseils et de

leur science. Nous adressons tout particulièrement l'expression de notre sincère gratitude à M. le P^r BOUCHARD qui, après avoir mis à notre disposition toutes les ressources du laboratoire de Pathologie et de Thérapeutique générales, a bien voulu nous faire le grand et exceptionnel honneur de présider à la soutenance de notre thèse. Auditeur assidu de ses savantes leçons sur le diabète, nous avons appris là ce que peut la rigueur scientifique mise au service de la clinique et de la pathologie : nous avons essayé de nous en souvenir au cours de ces longues recherches.

Tous les élèves de M. CHARRIN apprécient justement ses vues à la fois si larges et si pénétrantes sur toutes les choses de la médecine. Nous lui sommes profondément reconnaissant de nous avoir fait profiter plus directement de ses précieux avis en nous ouvrant son service ; avec une rare bienveillance et une bonne grâce jamais lassée, il a guidé jusqu'au bout nos efforts : nous l'en remercions bien sincèrement. Nous nous faisons un devoir d'associer à son nom celui de M. le P^r agrégé DESGREZ, le distingué directeur du laboratoire, dont l'extrême obligeance nous a permis de conduire à bien plusieurs expériences délicates.

Nous avons passé notre première année de médecine dans le service de M. FERNET à Beaujon ; nous souhaitons ne jamais oublier les exemples qu'il nous a constamment donnés d'impeccable méthode clinique, de dévouement pour les malades, de haute probité scientifique et professionnelle.

Nous prions nos excellents maîtres MM. A. RIBEMONT-

DESSAIGNES et G. LEPAGE qui, en plusieurs circonstances, se sont montrés pour nous si bienveillants, de recevoir l'assurance de notre très respectueuse reconnaissance.

Nous nous félicitons d'avoir pu passer une année dans le service de M. GOURAUD, à la Charité, et d'avoir pris part aux exercices cliniques de notre dévoué maître le D^r ARTAUD ; c'est en suivant de près leurs travaux que nous avons appris à approfondir toutes les données de l'auscultation.

Nous adressons nos respectueux et bien sincères remerciements à MM. LEJARS, LYOT, MILLET qui en des circonstances diverses nous ont donné des marques de bienveillant intérêt.

Enfin nous nous faisons un devoir de réunir ici trois noms qui nous sont chers, ceux de nos maîtres, les P^{rs} CORNIL, LANDOUZY et LETULLE : ils nous ont guéri avant de nous instruire ; ce sont leurs bons soins qui nous firent aimer la médecine ; nous leur en sommes doublement reconnaissant.

C'est à M. L. NATTAN-LARRIER, interne de M. Charrin, que nous devons l'heureuse inspiration de notre sujet de thèse. Nous tenons à reconnaître ici le précieux concours qu'il nous a gracieusement prêté et nous l'en remercions bien sincèrement.

CHAPITRE PREMIER

GLYCOSURIE DITE PHYSIOLOGIQUE

I

Une première question se pose sur laquelle les avis sont partagés :

Y a-t-il une glycosurie physiologique ? Autrement dit, la présence du sucre en faible quantité dans les urines est-elle un fait normal et constant ?

A cette question, certains savants répondent par l'affirmative, et d'autres, non moins autorisés, par la négative.

La présence du glucose dans l'urine normale est admise par Abelès, Brücke, Bence-Jones, A. Gauthier, Ivanoff, Pavy, Udranszky, Worm-Muller, etc...; elle est niée par Berlioz, Friedlander, Maly, Kulz, Moscatelli, Jacksch, Johnson, Pittarelli.

Les premiers disent : de l'urine *normale*, prise en quantité *suffisante*, on peut toujours retirer, après réduction à un petit volume par concentration, une substance :

Ayant les propriétés réductrices du glycose (Brücke);

Dextrogyre (Bence Jones);

Fermentescible (Abelès);

Fournissant du furfurol sous l'influence de l'acide sulfurique concentré (Udranszky);

Précipitant par le chlorure de benzoyle (Baumann, Vadenski); précipitant par le chlorhydrate de phénylhydrazine (Schilder) et donnant une glucosazone fusible à 204-205° (Fischer).

Cette substance est ainsi nettement caractérisée : c'est du glucose.

Les seconds répondent : Quand on a éliminé de l'urine toute trace de substance ammoniacale et qu'on recherche ensuite le glucose avec la liqueur de Fehling, on obtient toujours des résultats négatifs, ce qui prouve qu'il n'existe pas de glycosurie physiologique (Pittarelli).

Si, dans une question aussi délicate, il nous était permis d'exprimer notre opinion personnelle, nous dirions volontiers que les uns et les autres ont également tort et raison. Il est possible en effet que, de certaines urines prises en quantité considérable et réduites par l'évaporation à un petit volume, on puisse retirer des traces de glucose — et on peut admettre aussi que l'une quelconque de ces urines, privée de ses composés azotés, ne réduit pas, d'une manière générale, la liqueur de Fehling. Mais si les deux faits énoncés sont indiscutables, les conclusions qu'on en tire ne s'imposent pas.

Ceux qui admettent l'existence d'une glycosurie physiologique commencent en effet leur démonstration par une affirmation *à priori* : ils prennent, disent-ils, une urine *normale*. Qu'est-ce qui prouve que cette urine

est normale? Comment savoir si le sujet dont elle provient a des organes parfaits au point de vue anatomique? Qui pourrait dire que ses organes fonctionnent constamment d'une manière vraiment physiologique, que la nutrition est idéale et la diététique mathématiquement réglée?

D'autre part, les observateurs qui nient la présence normale du glycose dans les urines parce que la réduction de la liqueur cupro-potassique ne se réalise pas, donnent à leurs expériences une portée qu'elles ne sauraient avoir. La conclusion qu'ils en tirent est trop générale : la logique scientifique permet seulement d'affirmer que les urines examinées ne contiennent pas de glycose en quantité *suffisante* pour réduire le réactif employé. Nous verrons plus loin en effet que le taux en sucre de certaines urines peut approcher souvent de *un* gramme par litre et quelquefois dépasser cette proportion sans qu'il soit possible d'obtenir la réduction classique, nette et immédiate, de la liqueur de Fehling.

On voit donc que les faits invoqués de part et d'autre ne donnent aucune réponse satisfaisante à la question posée. Mais, si l'observation pure et simple ne conduit pas à la solution du problème, il est permis d'avoir recours à la méthode d'induction, pour aller, par le raisonnement, à la recherche de la vérité scientifique.

Quel doit être en somme l'idéal physiologique pour un organisme? C'est que tous les éléments introduits ou contenus dans cet organisme produisent, par leurs transmutations, avec tout le métamorphisme imposé par l'évolution et l'hérédité, la plus grande somme d'énergie

possible ; les résidus de ces réactions, inaptes désormais à produire chose utile, étant ensuite éliminés par les divers émonctoires. C'est ainsi que le chlore et l'acide chlorhydrique, par exemple, sont éliminés sous forme de chlorure de sodium, chlorure de potassium...; le phosphore sous forme de phosphate ; l'azote sous forme d'urée, etc... Chlorures, phosphates, urée... sont des résidus à éliminer : ce sont des *excreta* normaux de l'urine. Mais en est-il de même de l'albumine, des peptones, des sucres, de l'acétone...? Évidemment non. Tous ces produits sont encore des sources d'énergie ; et le glycose en particulier, pour fournir à l'organisme tout le potentiel bio-chimique qu'il est capable de lui donner, doit être éliminé après diverses transformations, à l'état d'eau et d'acide carbonique. La présence dans l'urine de la glycose ou de ses dérivés, acides glycuromique, saccharique, etc... indique une combustion incomplète, un ralentissement de la nutrition : s'il n'y a pas déviation fonctionnelle, il y a pour le moins faute diététique ; et dès lors, quand bien même l'organisme serait normal, on ne saurait nier qu'il ne fonctionne plus normalement : il n'y a donc pas de glycosurie physiologique.

Une comparaison fort simple donnera, croyons-nous, plus de précision à notre pensée : si, dans un foyer, on provoque une combustion vive, c'est de l'acide carbonique qui prend naissance ; si au contraire il y a combustion lente, on constate une production considérable d'oxyde de carbone avec diminution correspondante du nombre de calories produites : le foyer idéal serait celui

qui ne produirait pas d'oxyde de carbone. De même l'organisme normal serait celui qui n'éliminerait que des *excreta* sans potentiel biochimique et dont toutes les affinités — en régime organique — auraient été satisfaites : il ne saurait y avoir dès lors de glycosurie normale pour la philosophie scientifique.

Dans la pratique, c'est autre chose : le type normal dont nous venons de parler, celui chez lequel tout le carbone et tout l'hydrogène des aliments hydrocarbonés seraient intégralement brûlés ou transformés, n'est sans doute qu'un idéal : on trouve en effet de l'oxyde de carbone dans toutes les cheminées et il n'est pas impossible qu'on trouve du sucre dans toutes les urines.

Au surplus, qu'on admette l'existence d'une glycosurie physiologique ou qu'on la nie, c'est là un point tout à fait secondaire eu égard à la question que nous voulons étudier. Il importe moins en effet d'évaluer des quantités absolues que d'apprécier des rapports. Les choses se passent-elles dans l'état puerpéral comme à l'état normal ? Les phénomènes bio-chimiques de la nutrition présentent-ils une allure particulière ? L'utilisation des sucres et des graisses subit-elle, en particulier, des modifications ?

C'est à déterminer ces variations avec exactitude que nous nous sommes surtout attaché.

II

Le sucre existe normalement dans le sang. Nicolas et Gueudeville soupçonnaient déjà sa présence. Tiede-

mann et Gmelin l'avaient constaté dès 1820, et depuis, Ambrosiani (1835), Mac-Gregor (1837), Thompson, Magendie, Claude Bernard, Schmidt, Lépine, Chauveau, Kauffmann ont confirmé l'existence de la glycose dans le sang normal.

Beaucoup d'autres expérimentateurs n'ont pu constater cette glycémie. Claude Bernard a invoqué, pour expliquer cette divergence dans les résultats, la rapide destruction du sucre dans le sang *in vivo* ou *in vitro* : pour mettre sa présence en évidence, il faut que l'analyse soit faite immédiatement après la prise.

Von Mering a évalué à 2 pour 1000 la moyenne de la glycémie normale. Mais sa distribution dans la grande circulation est loin d'être uniforme : deux échantillons de sang extraits simultanément d'une artère et de la veine correspondante chez le même animal n'ont pas la même richesse en glycose : le sang de la veine en contient une plus faible quantité que le sang de l'artère ; il y a donc destruction du sucre par les tissus au niveau des capillaires : là le sucre est utilisé comme source de chaleur sensible et de mouvement ; il peut être employé à rénover le protoplasma intra-cellulaire et à former la substance des éléments anatomiques : il assure leur nutrition. Dans les conditions normales de vitalité et d'exercice il y a équilibre entre les recettes et les dépenses, entre l'apport des matériaux hydrocarbonés et leur usure. Mais si cette destruction du sucre diminue, si la glycose décroît, si en un mot la nutrition des tissus est ralentie, il y a surabondance du sucre dans le sang : la glycémie augmente. Dès que le taux s'approche de 5 pour 1000

(Becker) il y a *hyperglycémie* et le sucre en excès passe dans les urines. L'hyperglycémie engendre la *glycosurie* (Bouchardat). Cl. Bernard a vu apparaître celle-ci dès que le sang renfermait 2,5 à 3 pour 1000 de glycose. C'est lui qui, le premier, dans une leçon faite au Collège de France et publiée en 1855, attirait l'attention des médecins sur la glycosurie puerpérale.

L'année suivante, Hippolyte Blot (1), dans un mémoire lu à l'Académie des sciences, le 6 octobre 1856, faisait part des nombreuses recherches auxquelles il s'était livré à l'occasion de l'observation de Cl. Bernard.

Ses conclusions étaient les suivantes : le sucre existe normalement dans l'urine de *toutes* les femmes en couche, de *toutes* les nourrices et de la *moitié* des femmes enceintes.

Pour Brücke (1858) la glycosurie est aussi un fait fréquent et physiologique. Mais Iwanoff, Kirsten (2) déclarent que chez les femmes enceintes la glycosurie est plus rare que l'indique Blot ; elle serait même *très rare* et *faible*.

Dans un autre travail paru la même année, Kirsten (3) fait remarquer que la glycosurie puerpérale dépend plutôt d'un état pathologique que d'un état physiologique.

Un peu plus tard, Mathews Duncau (4) fait à la *Société obstétricale de Londres* une intéressante communication sur cette question.

(1) *Gazette médicale de Paris*, 1873.

(2) *Archives de médecine*, t. X, 1857.

(3) *Monatssch. f. Geburtsk.*, 1857.

(4) *Transaction of the obst. society of London*, 1882.

Dans certains cas, dit-il, la maladie cesse avec une grossesse pour apparaître de nouveau avec les grossesses ultérieures.

Bell cite des cas où la glycosurie intense et même le diabète ont paru être produits par la grossesse.

Marchal de Calvi relate qu'une femme vit sa glycosurie s'accroître à chaque nouvelle grossesse : « Cette femme ayant eu et nourri six enfants et étant ensuite devenue diabétique nous fait croire que le diabète proprement dit peut s'établir par suite de la répétition de la glycosurie pendant plusieurs états puerpéraux consécutifs ».

Bouchardat (1) (1883) croit aussi que les grossesses répétées et la lactation prolongée sont souvent des causes de glycosuries sérieuses pouvant prendre des allures diabétiques. Il cite trois cas à l'appui de son opinion.

A la même époque, Lecorché, Gaudard et Boyland en France, Saintclair en Angleterre, Marcus et Turner en Allemagne, Fry en Amérique concluent comme Blot que la glycosurie est fréquente à l'état puerpéral, plus fréquente encore pendant la lactation.

Cependant quelques observateurs avaient critiqué, dès le début, les résultats obtenus par Blot : Lecomtre, en France, attribuait à l'acide urique la réduction de la liqueur cupro-potassique; Wiederhold, en Allemagne, faisait jouer ce rôle d'agent réducteur au mucus que contiennent les urines des femmes en couches.

(1) De la glycosurie ou diabète sucré.

Et plus tard, en 1873, Louvet (1) ne notait la glycosurie pendant la gestation que 2 fois sur 7; Abels (2), l'année suivante, la signalait 5 fois seulement sur 20 femmes qu'il observait. Enfin, plus récemment, Trouillard (3), ne l'ayant constatée que 8 fois sur 92, concluait à sa rareté pendant la grossesse; Keim, dans une note lue à la *Société d'obstétrique de Paris*, et encore inédite (4) ne constate la glycosurie que 2 fois sur 19, et 2 fois dans des cas pathologiques. En revanche, chez 30 femmes examinées par lui avant le terme de leur grossesse, Abels avait 30 fois noté la présence du sucre (5).

Comme on le voit par ce court historique, les opinions les plus divergentes ont été émises sur la fréquence de la glycosurie spontanée chez les femmes enceintes. Le tableau suivant résume les données précédentes :

FRÉQUENCE DE LA GLYCOSURIE SPONTANÉE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

OBSERVATEURS	NOMBRE D'OBSERVATIONS	POURCENTAGE
Abels. . . .	30 fois sur 30 cas observés	100 pour 100
Blot. . . .	Dans la moitié des cas	50 pour 100
Louvet. . . .	2 fois sur 7 cas	29 pour 100
Abels. . . .	5 fois sur 20 cas	25 pour 100
Trouillard. . .	8 fois sur 92 cas	9 pour 100
Keim. . . .	2 fois sur 19 cas	10 pour 100

Il n'est peut-être pas inutile de rapprocher de ce ta-

(1) *Thèse*, Paris, 1873.

(2) *Wien. med. Wochens.*, 1874.

(3) *Thèse*, Paris, 1893.

(4) A. GAUTHIER. *Chim. biol.*, t. III, p. 649.

(5) Séance du 9 novembre 1898.

bleau les résultats fournis par l'étude des urines chez les sujets en bonne santé : Nylander, par exemple, trouve du sucre dans 12 pour 100 des urines normales⁽¹⁾ ; la méthode de Worm-Müller et Otto⁽²⁾, plus précise encore, décèle la présence du glucose dans 18 pour 100 des cas observés ; en sorte que, si l'on tenait pour exactes les dernières indications du tableau précédent, on arriverait avec Trouillard et Keim, à cette conclusion que la glycosurie spontanée est plus rare pendant la grossesse qu'à l'état normal.

En réalité sa constatation plus ou moins fréquente repose sur trois facteurs : la méthode d'analyse, la sensibilité du réactif employé et l'interprétation des phénomènes observés. Ce dernier point surtout nous paraît d'une importance capitale dans les recherches faites avec la liqueur de Fehling. Il est à supposer que les auteurs précités se sont inspirés de la formule des cours de chimie religieusement répétée à la clinique : le sucre réduit la liqueur cupro-potassique en donnant un précipité *rouge* caractéristique. Mais, — le diabète mis à part — c'est plutôt là une réaction d'amphithéâtre et de démonstration qu'une méthode de chimie analytique. Nous avons déjà dit, en effet, que cette réduction classique, si nette avec des liqueurs aqueuses, n'apparaît claire et immédiate qu'avec des urines relativement riches en sucre : « Quand il y a peu de glucose dans une urine ou dans une humeur, moins de 2 à 3 pour 1000, dit le

(1) *Pflüger's Archiv.*, 1882. — *In loco*, 1884.

(2) *Zeitschr. für physiol. Chem.*, t. VIII.

professeur A. Gauthier, sa recherche est difficile ». Ce n'est donc pas un essai hâtif et superficiel, exécuté sans prendre les précautions qu'impose une analyse minutieuse, qui permettra de conclure en pareilles circonstances. « Dans ces cas, la détermination peut être douteuse même pour des urines contenant 10 grammes de sucre au litre. »

Aussi avons-nous voulu savoir, par une série d'opérations méthodiques, comment se comportait la liqueur cupro-potassique en présence des urines peu sucrées. A divers échantillons d'une urine ne provoquant pas la réduction, nous avons ajouté successivement 0^{gr},10, 0^{gr},25, 0^{gr},50, 0^{gr},75, 1 gramme, 1^{gr},25 et 1^{gr},50 de glycose par litre et nous avons fait l'essai avec chacune de ces urines artificiellement et diversement sucrées. Les sept tubes nous ont donné une véritable gamme de couleurs, *gamme de réduction*, pourrait-on dire, dont les nuances allaient graduellement en décroissant de la couleur rouge de l'oxyde de cuivre anhydre à la couleur bleue de la liqueur de Fehling. On a donc, en ordonnant les tubes à essais suivant les richesses décroissantes des urines en sucre, la succession des teintes suivantes : rouge, orangé, jaune, jaune-vert, vert, bleu, pas de précipité.

C'est qu'en effet l'oxyde formé varie avec l'intensité de la réduction, c'est-à-dire avec la quantité du sucre réducteur. A côté de l'oxyde de cuivre rouge qui est anhydre, il peut y avoir formation de l'oxydule hydraté qui est jaune et d'un autre hydrate cuivreux qui est vert ; il peut même y avoir, dans certains cas, production d'oxyde noir.

Chacun de ces oxydes apparaîtra avec sa couleur propre s'il est seul ; leur mélange donnera les nuances intermédiaires.

Ajoutons que le précipité met d'autant plus de temps à se former que la liqueur est moins riche ; il peut même manquer avec les urines pauvres ; il y a alors simple décoloration : la liqueur bleue vire au vert. Quelquefois l'oxydule formé ne précipitant pas donne un liquide louche et dichroïque, rouge par transparence, verdâtre et comme fluorescent par réflexion. Si au contraire le taux en sucre est élevé, il peut y avoir formation assez considérable d'oxyde noir : le précipité présente alors une teinte chocolat ou un ton brun plus ou moins foncé.

L'examen des tubes à essais, au bout de 24 heures, donne encore une indication précieuse : les oxydes formés se déposent en effet d'autant plus rapidement que leur densité est plus élevée : dans les cas les plus complexes, l'extrémité fermée du tube présente à son pôle l'oxyde noir ; autour de cette calotte on remarque une zone d'oxyde rouge anhydre, puis une zone d'oxydule jaune hydraté qui va graduellement s'estompant pour se confondre bientôt avec le reste du précipité. Ces essais comparatifs méritaient, croyons-nous, d'être rapportés.

Quant à l'objection de Wiederhold relative à l'action du mucus nous ignorons si elle fondée ; dans nos recherches sur les urines *nature*, il nous a semblé au contraire que le mucus masquait plutôt la réduction due au sucre qu'il ne l'accentuait. Quoi qu'il en soit, nous avons tenu à nous mettre à l'abri de ce reproche. Le mucus peut être en effet facilement séparé des liqueurs qui le

tiennent en semi-solution en le précipitant par un peu d'acide acétique : nous en avons systématiquement débarrassé les urines sur lesquelles nous avons opéré, en ayant recours, dans tous nos essais, à la défécation préalable par le sous-acétate de plomb qui sépare du même coup l'acide urique et les urates.

L'albumine masque aussi la réaction du glycose : si elle est en quantité notable (3 ou 4 grammes) la défécation devient insuffisante : les sels de plomb formés restent en suspension et on ne peut les séparer même par filtration. En pareils cas nous avons toujours au préalable coagulé l'albumine par la chaleur en présence d'un peu d'acide acétique.

Enfin Hanriot, Porak (1) ont mis en garde contre les recherches du sucre par les procédés chimiques chez les femmes enceintes. Il existe dans les urines de la grossesse des substances azotées comme la créatinine qui réduisent la liqueur de Fehling. La fermentation par addition d'une petite quantité de levure fraîche lève tous les doutes. On peut encore précipiter directement la créatinine par l'acide phosphomolybdique. Nous nous sommes dispensés de faire ces deux manipulations en soumettant systématiquement à l'examen polarimétrique toutes les urines qui avaient donné un résultat positif par les procédés chimiques : glycose et créatinine jouissent toutes deux du pouvoir réducteur ; mais la glycose a un pouvoir rotatoire dex-

(1) *Société obst. de France*, 1895.

trogyre tandis que la créatinine est lévogyre. C'est donc après ce double examen seulement que nous avons considéré comme sucrées les seules urines qui avaient manifesté simultanément le pouvoir rotatoire droit et le pouvoir réducteur. La méthode optique venait ainsi corroborer les données de l'analyse chimique.

III

Du mois de juillet 1898 au mois de décembre suivant nous avons fait près de 300 essais à la Maternité, concernant 125 femmes, et nous avons trouvé très exactement 132 cas de glycosurie sur 295 urines examinées. Disons tout de suite que dans la très grande majorité des cas la glycosurie est faible et reste inférieure à 2 grammes par litre. Elle dépasse quelquefois cette proportion et les principales exceptions seront signalées au cours de ce travail. Les résultats que nous venons de donner en bloc demandent d'ailleurs à être analysés.

Variations individuelles. — La glycosurie constatée un jour chez un sujet peut ne pas être observée le lendemain ni les jours suivants; elle peut disparaître pour reparaitre ensuite et ces variations individuelles sont d'autant plus fréquentes que le taux de la première glycosurie constatée a été plus faible. Elles sont fonction

de la nutrition, présentent des fluctuations parallèles à celles de la ration alimentaire, augmentant ou diminuant avec la quantité d'hydrates de carbone ingérés. Nous reviendrons avec détails sur ce point au chapitre de la glycosurie expérimentale.

Variations quotidiennes. — Dès le début de nos recherches nous avons été conduit à faire une distinction entre les différentes urines émises au cours d'une même journée. La présence du sucre en effet n'est pas toujours constante et quand elle est mise en évidence dans toutes les urines quelle que soit l'heure de la miction, les quantités dosées varient avec les échantillons successivement recueillis.

Les urines qui précèdent immédiatement les repas — pour peu que ceux-ci soient éloignés l'un de l'autre — sont celles qui en contiennent le plus rarement et en moindre quantité. La glycosurie est au contraire maxima pour les urines recueillies environ trois heures après les repas principaux, c'est-à-dire à ce moment précis où la digestion prend fin. Il semble qu'au cours de celle-ci toutes les réserves de l'organisme en glycose aient été graduellement satisfaites et que l'irruption plus ou moins soudaine dans la grande circulation de l'excès de sucre élaboré par la ptyaline, l'invertine et l'amylase, provoque rapidement une hyperglycémie plus considérable et, secondairement, une glycosurie plus intense.

Quant aux urines des vingt-quatre heures, elles représentent une sorte de moyenne qui abaisse le taux de

la glycosurie et rend par suite sa constatation moins fréquente.

Voici les résultats qui précisent les conditions de temps dans lesquelles se produit ou se modifie l'élimination du sucre au cours d'une journée.

URINES DES VINGT-QUATRE HEURES.

84 cas observés.

La réaction a été positive 35 fois.

Pourcentage : 42 pour 100.

URINES DU MATIN.

104 cas observés.

La réaction a été positive 46 fois.

Pourcentage 44 pour 100.

URINES RECUEILLIES TROIS HEURES APRÈS LES REPAS.

72 cas observés.

La réaction a été positive 40 fois.

Pourcentage 55 pour 100.

URINES PRÉCÉDANT IMMÉDIATEMENT LES REPAS.

35 cas observés.

La réaction a été positive 11 fois.

Pourcentage : 30 pour 100.

L'exemple suivant fera bien saisir la marche des variations quotidiennes de la glycosurie. Nous le prenons parmi les cas les mieux caractérisés.

OBSERVATION I

M^{me} X... occupe le lit n° 8 de la salle Mauriceau (service de M. Charrin).

Ayant constaté antérieurement la présence du sucre dans ses urines en quantité notable, nous l'avons fait mettre au kéfir pendant plusieurs jours jusqu'au jeudi 10 novembre. On lui donne le vendredi 11 et les jours suivants une ration alimentaire assez riche en hydrate de carbone et à partir de cette date nous examinons ses urines toutes les deux heures. Nous résumons les résultats :

Vendredi 11 novembre.

A 8 heures du matin. — Volume = 120^{cc}. Densité = 1,010. — Réaction négative.

A 11 heures. — V. = 100^{cc}. D. = 1,012. — Réaction négative. — Immédiatement après, déjeuner avec la ration normale d'entretien.

A 2 heures de l'après-midi (trois heures après le repas). — V. = 95^{cc}. D. = 1,020. — Réaction positive nette : Coloration rouge et précipité d'oxyde brun. — Pouvoir rotatoire dextrogyre 5^e,9, soit 14^{gr},40 de glycose.

A 5 heures du soir (six heures après le repas). — V. = 110^{cc}. D. = 1,022. — Réaction positive. Précipité d'hydrate jaune. — Au polarimètre : 1^o,9 ou 5^{gr},7 de sucre. — Immédiatement après, dîner.

A 8 heures du soir (trois heures après le repas). — V. = 95^{cc}. D. = 1,030. — Réaction positive. Coloration rouge, précipité rouge brun. — Au polarimètre : 4^o soit 10^{gr},8 de glucore.

A 11 heures du soir. — V. 100^{cc}. D. = 1,020. — Réaction moins nette. Liqueur dichroïque puis précipité vert jaune. — Au polarimètre : 0^o,7 seulement.

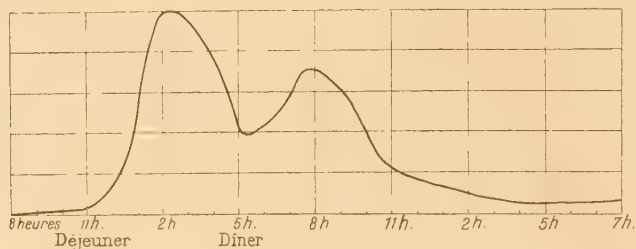
A 2 heures du matin. — V. = 95^{cc}. D. = 1,019.

A 5 heures du matin. — V. = 100^{cc}. D. = 1,020. — Mêmes caractères de faible glycosurie.

A 7 heures du matin. — V. = 75^{cc}. D. = 1,023. — La réaction est encore moins nette : il n'y a plus de précipité, mais une simple décoloration de la liqueur qui vire du bleu au vert.

Nous pouvons résumer graphiquement ces résultats. En portant en abscisses les temps écoulés et en ordonnées

les quantités de sucre éliminées nous obtenons la courbe représentative des variations de la glycosurie aux différentes heures de la journée.



Cette courbe d'élimination du sucre est des plus caractéristiques : les minima correspondent aux heures des repas ; les maxima indiquent approximativement la fin de la digestion.

L'aspect des tubes à essais qui ont servi aux réactions successives n'est pas moins suggestif ; ils forment, avons-nous dit, une véritable gamme de couleurs, gamme de réduction, dont la seule considération permet de dire à quelles heures de la journée le sujet s'est mis à table.

VARIATIONS AVEC L'ÂGE DE LA GROSSESSE ET LA MULTIPARITÉ. — Les femmes enceintes dont nous avons examiné les urines étaient presque toutes dans la seconde moitié de la grossesse. Onze d'entre elles qui étaient enceintes de 4 et 5 mois ne nous ont fourni que deux cas de glycosurie. D'autre part, trois sujets chez lesquels nous n'avions jamais constaté la moindre trace de sucre en ont présenté dans la quinzaine qui précéda l'accouchement. Il semble résulter de ces chiffres que la gly-

cosurie puerpérale augmente de fréquence avec l'âge de la grossesse.

La multiparité présente elle aussi une influence manifeste. Nos 104 analyses des urines du matin nous avaient donné 46 femmes glycosuriques ; sur ce nombre il y avait 13 primipares seulement pour 33 multipares.

Au surplus, les prédispositions individuelles doivent être prises en sérieuse considération : c'est ainsi qu'une grande multipare sans antécédents morbides qui avait déjà eu douze enfants et qui en était à sa treizième grossesse n'eut à aucun moment de glycosurie spontanée. Il est vrai que, chez elle, la glycosurie expérimentale fut facile à provoquer.

En résumé, la fréquence de la glycosurie chez la femme gravide semble indiquer que ses tissus sont parfois incapables de retenir tous les hydrates de carbone introduits ou contenus dans l'organisme ; les choses se passent comme si les oxydations étaient diminuées : la nutrition semble ralentie.

CHAPITRE II

NATURE DU SUCRE ÉLIMINÉ

I

Il ne suffit pas d'affirmer et de démontrer qu'il y a du sucre dans les urines, il faut encore déterminer la nature de ce sucre.

Il n'échappera, en effet, à aucun observateur que dans une étude sur les urines sucrées de la grossesse, à cette période de la vie maternelle où les glandes mammaires prennent une importance considérable, à ce moment où il y a formation de colostrum ou de lait plus ou moins riches en lactose, il n'échappera à personne, disons-nous, que ce dernier sucre doive attirer particulièrement l'attention du biologiste.

D'autre part, si l'usage du saccharose est assez restreint dans le service hospitalier, on ne saurait méconnaître qu'il y a souvent abus de sucreries dans la clientèle mondaine : les five o'clock succèdent aux garten party et les entremets, les pâtisseries, les sirops, les glaces sont parfois ingérés en excès. Or, on sait que le saccharose peut passer en nature dans les urines et que sa digestion intestinale donne, par inversion, un mélange

à molécules égales de dextrose et de lévulose. Il y avait donc lieu, en définitive, de se préoccuper de la présence ou de l'absence de quatre sucres différents dans les urines de la femme enceinte.

C'est ce que nous avons voulu faire. Mais nous n'avons trouvé dans aucun ouvrage de chimie biologique la technique d'une analyse systématique d'un mélange de plusieurs sucres. Les traités industriels donnent, il est vrai, les méthodes scientifiques et les procédés empiriques qui permettent de déterminer les proportions relatives de sucre cristallisable et de sucre incristallisable, mais ils ne se préoccupent, dans ces sortes de questions, que du glucose et du saccharose. Il importait donc au début d'un travail de ce genre d'instituer une méthode générale de diagnose des sucres. Voici la technique opératoire à laquelle nous nous sommes arrêté pour nos recherches personnelles.

II

Supposons d'abord un mélange de glycose, de lactose et de saccharose.

On détermine le pouvoir rotatoire du mélange : à la déviation N , lue sur la graduation du polarimètre, correspondrait un poids P de glycose.

On détermine ensuite le pouvoir réducteur R du mélange ; soit p le poids correspondant en glycose. Comme le pouvoir réducteur du saccharose est nul et que celui du lactose est les $\frac{37}{50}$ de celui du glycose on a l'équation

$$p = G + \frac{37}{50} L \quad (1)$$

dans laquelle G exprime le poids du glucose et L le poids du lactose.

D'autre part, les pouvoirs rotatoires du glucose et du lactose sont considérés comme sensiblement égaux et celui du saccharose est les $\frac{37}{26}$ des précédents ; le poids du saccharose contenu dans le mélange sera par suite donné par la relation

$$S = \frac{(P - p) 26}{37}$$

Appelons N' la déviation qui serait produite par ce poids de saccharose. La déviation N-N' représente le pouvoir rotatoire du mélange de glucose et de lactose. Soit p' le poids qui lui correspond dans les tables ; on a :

$$p' = G + L \quad (2)$$

Les équations (1) et (2) représentent un système de deux équations à deux inconnues facile à résoudre. On en tire les valeurs de G et de L.

Si l'on soupçonne la présence de deux sucres seulement, il est préférable d'avoir recours à l'interversion, comme nous le verrons plus loin.

Pour plus de rigueur dans les résultats nous avons apporté aux calculs précédents deux corrections qui nous ont paru nécessaires ; elles nous ont été inspirées par les recherches de Linossier et Roques.

Correction de la déviation N. — L'urine normale jouit d'un pouvoir rotatoire gauche. Pour tenir compte de cette déviation lévogyre on la mesurait directement au pola-

rimètre après avoir soumis l'urine à la fermentation alcoolique en présence de la levure de bière.

Correction du pouvoir réducteur R. — L'urine normale jouit aussi d'un pouvoir réducteur variable : la créatine agit à la fois sur la liqueur de Fehling et sur la lumière polarisée ; un autre glucose en C⁵, le xylose dont on trouve des traces dans la bière, les cerises, les pruneaux, réduit aussi la liqueur cupro-potassique mais est optiquement inactif ; enfin l'alcaptone de Bædecker ou acide homogentisique a aussi une action réductrice. Un nouveau dosage par la méthode de Causse-Bonnaus fait après fermentation indiquait la correction à apporter au pouvoir réducteur total précédemment mesuré.

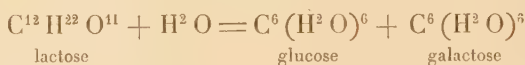
Ces nombreuses précautions perdent de leur rigueur quand la glycosurie est faible ; nous n'avons pu appliquer cette méthode générale que dans des cas exceptionnels quand l'urine était riche en sucre et en quantité suffisante pour se prêter à toutes ces manipulations.

III

En ce qui concerne la glycosurie spontanée, nous avons été conduit, après neuf observations prises parmi les cas de glycosurie notable et constante à la fin du neuvième mois de la grossesse, à admettre, dans ces urines, la présence simultanée du glucose et d'un autre sucre : Le pouvoir rotatoire indiquait une quantité de sucre supérieure à celle que donnait le pouvoir réducteur.

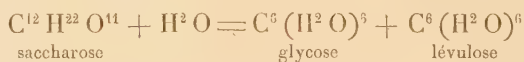
On ne pouvait donc avoir affaire qu'à un mélange de

glucose et de lactose ou de glucose et de saccharose. Pour résoudre la question ainsi posée, nous avons eu recours au phénomène de l'intervention. D'après Dastre, le lactose se dédouble par hydratation en glucose et galactose



Les pouvoirs rotatoires de ces trois sucres étant respectivement égaux à $+55^{\circ}2$, $+52^{\circ}6$ et $+83^{\circ}$ on voit que les déviations avant et après l'ébullition doivent être dans le rapport de 55,2 à 67,8. Donc si on a un mélange de glucose et de lactose le pouvoir dextrogyre doit être augmenté par l'intervention.

Supposons maintenant qu'on ait affaire à un mélange de glucose et de saccharose. Celui-ci s'intervient en se dédoublant en glycose et en lévulose :



Or, le pouvoir lévogyre du lévulose (-106°) étant plus grand que le pouvoir dextrogyre du glycose, le sucre interverti sera lévogyre. Donc, si on a un mélange de glucose et de saccharose, le pouvoir dextrogyre doit être diminué par l'intervention.

Enfin la variation du pouvoir réducteur vient confirmer les résultats obtenus par l'examen optique : le pouvoir réducteur du glucose étant égal à 5,06, celui du lactose vaut 3,7 et celui du saccharose est nul : après inversion il devient pour le lactose interverti 4,7 et pour le sucre interverti 4,85. L'importance des variations

constatées vient corroborer les indications du polarimètre : si le pouvoir réducteur et le pouvoir rotatoire s'accroissent tous deux dans le même sens, on se trouve en présence d'un mélange de glucose et de lactose ; si au contraire, le pouvoir réducteur est augmenté et le pouvoir rotatoire diminué, on a affaire à un mélange de glucose et de saccharose.

Un autre cas peut encore se présenter : l'inversion ne produit aucune modification, bien que les indications obtenues par l'examen optique et par le dosage chimique ne concordent pas. On a alors affaire à un mélange de glucose et de lévulose. Ici encore, les indications recueillies permettent d'établir un système de deux équations à deux inconnues donnant les poids respectifs de chacun des sucres en présence. On peut d'ailleurs opérer chimiquement en ajoutant au mélange de l'hydrate de calcium en excès ; il se forme un lévulosate de calcium solide ; on exprime dans une toile et on décompose par l'acide oxalique. On dose la liqueur filtrée et on a ainsi le poids du lévulose. Le filtrat recueilli après expression contient tout le glucose qu'on peut doser directement.

Quand la chose a été possible, c'est-à-dire lorsque nous avions à notre disposition une quantité d'urine suffisante, nous avons soumis les résultats obtenus au contrôle des osazones. Voici comment nous avons appliqué la réaction de Fischer : par évaporation au bain-marie on réduit un litre ou deux litres d'urine à un très petit volume ; au liquide concentré obtenu on ajoute deux grammes de chlorydrate de phénylhydrazine et trois

grammes d'acétate de soude ; on continue l'évaporation à une température inférieure à 100°, on reprend par l'alcool bouillant et on filtre à chaud : l'osazone cristallise par refroidissement.

Nous avons obtenu plusieurs fois au laboratoire de pathologie et de thérapeutique générales sur les indications de M. le Pr agrégé Dégrez, directeur du laboratoire, les aiguilles microscopiques caractéristiques des osazones formées, mais en faible quantité ; dans deux cas avec des urines plus riches en sucre (n° 8 de la salle Mauriceau et n° 12 du dortoir), nous avons pu, grâce à l'habileté de l'excellent préparateur, M. le Dr Guillemonat, déterminer les points de fusion, 205 et 203° caractéristiques de la glucosazone ; le dernier chiffre est un peu faible, mais la légère différence observée peut être mise, croyons-nous, sur le compte de quelques impuretés non éliminées au cours de la préparation.

Voici quelques exemples :

OBSERVATION I (résumée). — 22 septembre 1898. — M^{me} D... occupe le lit n° 3 de la salle Mauriceau. Elle est enceinte de 8 mois et demi. Urines de 24 heures : 2 litres. Densité 1,014.

Le pouvoir réducteur donne 0^{gr},750 de sucre par litre.

Le pouvoir rotatoire donne un chiffre supérieur : 0^{gr},976.

Il y a donc du lactose ou du saccharose.

Nous faisons l'inversion par ébullition avec l'acide chlorhydrique étendu : le pouvoir rotatoire augmente d'environ un dixième de degré. C'est une preuve que les urines contiennent du lactose.

L'augmentation simultanée du pouvoir réducteur vient d'ailleurs à l'appui de cette conclusion.

OBSERVATION II (résumée). — 6 novembre 1898. — M^{me} X... occupe le lit n° 6 de la salle Mauriceau.

Le polarimètre donne 1^{gr},95 de sucre et la liqueur de Fehling, 1^{gr},60.

Après inversion le pouvoir rotatoire augmente de 0°,2 et le pouvoir réducteur est tel qu'il ne faut plus que 12 centimètres cubes d'urine au lieu de 13,4 pour réduire 10 centimètres cubes de liqueur de titre 0,252. On se trouve donc en présence d'un mélange de glucose et de lactose.

OBSERVATION III (résumée). — 22 septembre 1898. — M^{me} X... occupe le lit n° 14 de la salle Mauriceau. Elle est enceinte de 8 mois et demi. Urines de 24 heures: 1^{lit},7. Densité 1,015.

Le pouvoir réducteur donne 0^{gr},25 de glycose par litre.

Le pouvoir rotatoire donne un chiffre supérieur 0^{gr},350.

Il y a donc du lactose ou du saccharose.

L'inversion augmente le pouvoir rotatoire et le pouvoir réducteur (0^{gr},428).

Les urines contiennent donc du lactose.

Même observation pour le n° 11 du dortoir (service de M. Porak).

Dans de nombreux autres cas, nous avons constaté la concordance entre les indications du polarimètre et celles du pouvoir réducteur (n^{os} 12, 5, 9 de la salle Cruveilhier, n° 8 Mauriceau, n^{os} 2, 5, 12 du dortoir, 19 novembre 1898. L'inversion ne produisait aucun changement ni dans l'action chimique, ni dans l'action optique. Voici un autre exemple identique.

OBSERVATION IV (résumée). — 13 novembre 1898. — N° 8 de la salle Mauriceau.

Grossesse de 7 mois et demi. Urines de 24 heures: 2 litres 1/4. Densité 1,018.

Pouvoir rotatoire $0^{\circ},7$, soit $1^{gr},71$ de sucre.

Dosage chimique $14^{ce},1$, soit $1^{gr},7$.

Après inversion :

Pouvoir rotatoire $0^{gr},7$.

Dosage $14^{ce},3$

On a donc affaire à du glucose.

La présence du lévulose dans les urines des femmes enceintes est rare. Les différences obtenues dans les calculs sont généralement trop faibles pour permettre des conclusions certaines. On doit être d'autant plus réservé pour ce sucre lévogyre que, d'après Hanriot, les produits azotés analogues à la créatinine paraissent plus abondants pendant la période gravidique. Cependant à l'hôpital même, nous croyons avoir rencontré des traces de lévulose le soir d'un jour de visite où il y avait eu abus de friandises : le dosage établi par le pouvoir rotatoire de l'urine donnait un résultat *inférieur* à celui qu'indiquait le pouvoir réducteur. L'urine ayant été déféquée la différence était telle qu'elle ne pouvait être due, croyons-nous, à la créatinine seule. Nous verrons d'ailleurs deux exemples de lévulosurie indiscutable au chapitre suivant.

Dans un cas nous avons constaté la présence manifeste du saccharose.

OBSERVATION V (résumée). — 11 novembre 1898. — N° 8 de la salle Mauriceau.

Urines recueillies trois heures après un repas copieux (crème, café sucré...).

Pouvoir rotatoire dextrogyre $5^{\circ},9$, soit $14^{gr},40$ de sucre.

Dosage : $2^{ce},7$ d'urine indiquant seulement $9^{gr},3$ de sucre.

Après inversion, le pouvoir rotatoire *diminue* et le pouvoir réducteur *augmente* : il y avait donc mélange de saccharose et de glucose.

Enfin à côté des sucres dont nous venons de nous occuper, « on rencontre des substances mal connues qui réduisent aussi le réactif cupro-potassique ; elles équivalent à ce point de vue à environ 0^{gr},4 de sucre réducteur par litre. Leurs solutions, bouillies avec le réactif précédent, le décolorent, mais l'oxydule formé reste en dissolution et la liqueur ne précipite pas. La fermentation alcoolique de ces urines n'annule pas leur pouvoir réducteur. Ces substances ne sont donc pas la glycose ; elles précipitent par l'acétate et le sous-acétate de plomb (1) ».

D'après Flükiger ces diverses réactions caractérisent l'acide glycuronique $C^{10}H^{10}O^7$.

Pour l'isoler il faut avoir recours à une manipulation assez longue : « On précipite l'urine par le sous-acétate de plomb, on décompose le précipité par du carbonate d'ammoniaque et l'on chauffe la liqueur avec de la baryte tant qu'il se dégage de l'ammoniaque. La liqueur est alors traitée par l'acide carbonique pour enlever la baryte, filtrée, fortement concentrée et reprise par l'alcool qui laisse le glycuronate de baryum. On reprend par beaucoup d'eau, on filtre et l'on évapore avec un excès d'hydrate de baryte. Il se fait ainsi des sels basiques faciles

(1) A. GAUTHIER, t. III, p. 631.

à laver qu'on décompose enfin par l'acide sulfurique (1) ».

Nous avons déjà signalé ces cas de réduction incomplète dans lesquels la liqueur cupro-potassique vire du bleu au vert ou devient un peu louche et dichroïque, l'oxydule formé restant en suspension. On peut chimiquement déceler la présence de l'acide glycuronique et des glycuronates par une manipulation assez simple : on prélève deux échantillons de l'urine à examiner ; le premier est utilisé *nature*, le second est au préalable soumis à la défécation par le sous-acétate de plomb qui précipite l'acide glycuronique. On fait successivement, par la méthode de Causse-Bonnaus, le dosage de l'urine *nature* et celui de l'urine filtrée : la différence des résultats donne approximativement la mesure de l'acide glycuronique.

Sa présence dans les urines des femmes enceintes nous paraît devoir arrêter l'attention au même titre que la glycosurie. Qu'est-ce en effet que l'acide glycuronique ? C'est le premier degré d'oxydation du glycose.



C'est en un mot du glycose deshydrogéné, c'est-à-dire une sorte d'aldéhyde résultant de l'oxydation *incomplète* du sucre de l'organisme. Si la glycosurie indique que les tissus de la femme enceinte sont impuissants à détruire tout le sucre contenu dans le sang, la présence

(1) Chimie biol., t. III, p. 289.

de l'acide glycuronique dans les urines montre en outre qu'une partie du sucre qui est mis en œuvre dans les transmutations intracellulaires est lui-même incomplètement utilisé, puisque sa combustion s'arrête au premier degré d'oxydation. La présence de l'acide glycuronique et des glycuronates dans les urines semble donc indiquer, comme la glycosurie, un ralentissement de la nutrition.

CHAPITRE III

GLYCOSURIE EXPÉRIMENTALE

I

Après le mémoire de Blot à l'Académie des sciences, il semble que l'étude de la glycosurie expérimentale chez les femmes enceintes eût dû s'imposer, ne fût-ce qu'à titre de recherche complémentaire et confirmative. Près d'un demi-siècle s'est écoulé depuis la publication de ce mémoire et aucun des auteurs qui ont, depuis, traité le même sujet, n'a recherché, par des expériences décisives, si la limite d'assimilation des sucres ne se trouvait pas abaissée dans l'état puerpéral. Il est bien évident que, s'il en est ainsi d'une manière générale, c'est que l'organisme de la femme gravide présente une manière d'être particulière qui expliquerait, dans une certaine mesure, la fréquence de la glycosurie physiologique elle-même.

Nous nous sommes posé la question, et, après de nombreuses expériences, nous n'hésitons pas y répondre par l'affirmative.

Quand on se sert, comme procédé d'exploration clinique, du phénomène de la glycosurie, provoquée par ingestion directe de sucre, on admet naturellement que l'organisme est apte à consommer une quantité déter-

minée de ce sucre, tout l'excès ingéré devant ensuite passer dans les urines : on suppose, pour employer l'expression d'Hoffmeister, une « limite d'assimilation normale ».

Quelle est la dose minima à ingérer pour faire apparaître la glycosurie ? Elle ne saurait être constante même pour tous les individus sains comme on semble le croire lorsqu'on a recours à cette réaction. Elle serait constante à égalité de poids, à égalité d'âge (toutes choses égales d'ailleurs) si la glycose était toujours identiquement transformée par le même organe ; mais comme il n'y a pas que le foie qui transforme le glycose en glyco-gène ; comme le placenta agit de même ; comme les muscles en consomment également ; comme le panicle adipeux emmagasine en outre le glycose préalablement transformé en corps gras, etc., etc., on voit que le poids minimum de sucre à employer pour réaliser la réaction glycosurique à l'état normal ne saurait être exactement limité. Le taux variera avec l'état du foie, avec l'exercice musculaire, avec la maigreur ou l'adiposité, etc.

La multiplicité des doses successivement prescrites montre assez combien cette limite fixe et uniforme est hypothétique. Il en est, en effet, de cette ration de sucre comme de toute ration alimentaire qui varie avec les individus, leur poids, leur classe, leur activité. Il faudrait tout au moins, dans ce genre de recherches, rapporter la limite d'assimilation à l'unité de poids et à l'unité de temps et astreindre les sujets soit au repos absolu, soit à l'exécution d'un travail facilement mesurable. Or, aucun des expérimentateurs qui ont étudié le phéno-

mène de la glycosurie alimentaire ne s'est arrêté à ces considérations. Worm-Muller qui prend comme sujets des étudiants, Hofmeister qui expérimente sur des chiens, oublie de nous donner les poids respectifs des uns et des autres. Maginelle qui opère sur lui-même ne nous renseigne pas davantage sur son *moi* médical. Linossier et Roques ne disent rien du poids de leurs sujets ni de l'activité qu'ils dépensent au dehors : plusieurs d'entre eux sont des gens de la ville, d'autres sont des malades d'hôpital. Ce peu de précision dans les conditions expérimentales explique dans une certaine mesure la diversité des chiffres donnés comme limite d'assimilation des différents sucres et le désaccord signalé relativement à leur ordre de classement d'après la facilité avec laquelle ils passent dans l'urine. Rien de surprenant, par suite, de voir les cliniciens prescrire, comme dose limite, des chiffres assez dissemblables : Bloch et Strasser font ingérer 100 grammes de glucose après un repas ; Chauffard prescrit 150 à 200 grammes de sirop de sucre ; Roger 100 grammes de saccharose ; Brunelle 150 à 300 grammes de sirop ; Moritz, Krause et Ludwig 200 grammes de glycose *pur* ; Von Jacksh 200 à 250 grammes de ce même sucre.

On voit que, pour l'exploration clinique, les médecins français ont plutôt recours au saccharose, tandis que les allemands se servent plus volontiers du glucose. Est-ce parce qu'en France le glycose *pur* est d'un prix très élevé ou que ce produit ne se trouve pas dans le commerce courant ? Quoi qu'il en soit, il est important de faire remarquer que le glycose des fabriques (sirop

de fécule, glucose en masse, etc.), est constitué par des substances de composition variable et incertaine, renfermant des impuretés qui, comme l'ont montré Ludwig et Krause, semblent jouer un rôle direct dans la production prématurée de la glycosurie alimentaire.

C'est pour ces motifs et pour quelques autres qui vont être énumérés que nous avons donné la préférence au *glycose pur*. Il n'est pas inutile en effet de faire remarquer que des quantités égales de glucose et de saccharose, par exemple, ne sont pas isodynames et qu'elles ne sauraient être considérées comme physiologiquement équivalentes. La transformation du saccharose en glycose par hydratation exige en effet une dépense d'énergie de la part de l'organisme et cette dépense doit être retranchée de la quantité d'énergie que pourra fournir le glycose produit. Du choix du sucre résulteront donc des variations dans l'intensité des réactions.

Il en résultera de plus des variations dans la rapidité de ces réactions. Le saccharose est en effet interverti par hydratation et dédoublement sous l'influence du suc intestinal ; mais le suc intestinal qui n'est pas toujours identique à lui-même chez un même sujet, ne saurait être considéré comme constant chez des sujets différents ; lui aussi varie en quantité et en qualité ; l'invertine, principe actif du dédoublement, est elle-même plus ou moins active, plus ou moins abondante : d'où il résulte que les expériences faites avec le saccharose ne sauraient être comparables. Le saccharose est un aliment et non une espèce physiologique ; le glycose nous apparaît au contraire comme un véritable réactif biologique.

D'ailleurs, pour apprécier des phénomènes organiques, n'est-il pas indiqué de se rapprocher le plus possible de la marche naturelle de ces phénomènes : et ne savons-nous pas que c'est le glycose qui est le sucre normal du sang, que c'est lui encore qu'on retrouve dans les « urines de miel » que c'est lui enfin qui apparaît très fréquemment dans les urines de la grossesse.

Tout ce qui précède nous paraît légitimer suffisamment le choix que nous avons fait.

Restait à déterminer le mode d'introduction du réactif dans l'organisme.

On sait que MM. Achard et Weil ont proposé de déceler « le diabète latent ou fruste » en injectant du glycose sous la peau des sujets suspects de devenir glycosuriques parce que leurs tissus sont devenus incapables de détruire ou d'assimiler le sucre. L'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose n'est pas suivie de glycosurie chez les sujets sains : chez ceux au contraire qui sont prédisposés à la glycosurie le sucre apparaît peu à peu dans les urines. Mais les résultats obtenus ne sont-ils pas produits, au moins en partie, par l'intervention du système nerveux ? (Hayem). Autrement, comment une injection hypodermique de 2^{gr},50 de glycose pourrait-elle produire une élimination de 31 grammes de sucre ? Pavy n'avait-il pas déjà fait apparaître la glycosurie en poussant dans la veine porte une injection de sang artériel défibriné ? Bock et Hoffmann n'ont-ils pas vu une injection intra-veineuse d'une solution de sel marin au centième produire la glycosurie ? Külz et Küntzel n'ont-ils pas fait la même constatation à la suite d'injections de

sels de sodium et de gomme arabique ? Et ne dit-on pas avec Chéron que les injections hypodermiques d'eau pure produisent parfois, par simple suggestion, des effets biologiques ou thérapeutiques inattendus ?

Quoi qu'il en soit, je n'ai pas cru avoir le droit de recourir à ces injections sous-cutanées parce que l'expérience nous enseigne que, chez les glycosuriques ou prédisposés à la glycosurie, les traumatismes, si légers soient-ils, peuvent être suivis d'infection. La possibilité d'une suppuration se présente surtout quand ces traumatismes consistent à introduire sous la peau des solutions sucrées même parfaitement stérilisés (expériences de Bujwid, de Ferraro, etc...) ; des germes peuvent venir de l'intestin se déposer au point lésé. C'est pour ces raisons, d'ordres divers, que nous avons eu recours à la voie digestive.

II

Voici maintenant comment nous avons réglé la technique opératoire de nos expériences.

Nous nous sommes inspiré des travaux faits antérieurement sur la glycosurie alimentaire physiologique et particulièrement de la belle étude de Linossier et Roques. Après avoir fait la critique des premières recherches, ces auteurs ajoutent : « il faut arriver à Worm-Muller pour trouver une étude soigneuse de la question ». Or, Worm-Muller prend, comme sujets d'expérience, deux étudiants bien portants de 22 et 24 ans et leur administre différents sucres en poudre fine. Il y a

lieu de se demander (si l'étude n'eût pas eu plus de portée avec un plus grand nombre de sujets et) si l'étudiant, par l'irrégularité de sa vie, de ses recettes et de ses dépenses est bien un excellent sujet d'expériences. D'autre part, le sucre était administré avec du vin — ou du café — ou de la crème ; et le patient prenait en outre, un moment après, un déjeuner léger. Toutes ces complications ne sont pas faites pour rendre les résultats comparables. Cl. Bernard avait déjà montré que le premier déjeuner retardait la glycosurie : il semble que le glycose est incorporé par les ingesta et qu'il ne peut s'en dégager que graduellement à mesure que s'avance la digestion. Est-il retenu mécaniquement ou forme-t-il des combinaisons chimiques plus ou moins instables ? Il serait difficile de le dire.

Dans nos expériences, le sucre a été administré d'une manière constante, le matin, au réveil, en guise de premier déjeuner ; il était donné en solution dans l'eau distillée sans aucune addition de produit étranger ; nous avons même jugé utile de ne pas l'aromatiser, certaines huiles essentielles comme l'essence de menthe pouvant avoir une action directe sur le système nerveux ; cette solution était préparée au bain-marie, immédiatement avant l'ingestion, et amenée, dans tous les cas, au même degré de concentration (50 grammes pour 100 centimètres cubes).

Au début nous faisions prendre la potion en une seule fois, d'un trait : deux fois elle fut rendue dans ces conditions. En substituant à la prise en masse la dégustation par petites gorgées, nous n'eûmes plus jamais aucun accident de ce genre à essayer.

La vessie était préalablement vidée et on s'assurait, par l'analyse chimique et l'examen polarimétrique, que l'urine recueillie ne renfermait pas trace de glycose. Après l'ingestion de la solution sucrée, les urines étaient recueillies d'heure en heure et soumises pour la recherche et le dosage du sucre éliminé à la technique opératoire exposée au chapitre premier. Nos sujets ont été divisés en deux séries : dans l'une, ils furent mis à la diète par suppression du second déjeuner, dans l'autre ce repas fut servi à l'heure habituelle et nous pûmes, ici encore, constater et préciser son influence.

Nos expériences ont porté sur dix-sept femmes, la plupart en parfait état de santé, prises dans le dortoir de la Maternité, les autres mises en observation à l'infirmerie, dans le service de notre maître M. Charrin.

Le premier essai a été fait en général avec 100 grammes de sucre ; puis, suivant que le résultat était positif ou négatif, nous recommencions l'expérience avec une quantité moindre ou supérieure, mais en laissant quelques jours d'intervalle entre les deux opérations. On déterminait ainsi la « limite d'assimilation » d'Hofmeister.

Nous résumons d'abord, en un tableau, les résultats de nos recherches qualitatives. Les nombres de la première colonne sont les numéros d'ordre des différents sujets. Chacune des colonnes qui suit correspond à l'absorption d'une quantité de sucre déterminée. Le signe + indique que la réaction a été positive, le signe — qu'elle a été négative, ? qu'elle a été douteuse, ou du moins très faible.

Pour fournir un terme de comparaison entre la femme enceinte et le sujet normal, nous faisons suivre ce signe d'un autre indiquant, d'après Linossier et Roques, la présence ou l'absence de glycosurie chez l'homme sain à la suite de l'ingestion d'une quantité égale de saccharose.

Pour rendre le tableau plus facile à lire, nous avons, en cas d'expérience positive, répété le signe + dans les colonnes suivantes, c'est-à-dire que lorsqu'un sujet manifeste de la glycosurie avec 50 grammes de sucre nous admettons qu'il en manifeste aussi pour les doses supérieures. En cas d'expériences négatives, nous avons de même répété le signe — dans les colonnes antérieures.

OBSERVATIONS	QUANTITÉS DE SUCRE INGÉRÉE				
	50 GR.	80 GR.	100 GR.	150 GR.	200 GR.
I.	? +	+ +	+ +	+ +	+ +
II.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
III.	+ —	+ +	+ +	+ +	+ +
IV.	— —	— —	— —	+ —	+ +
V.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ ?
VI.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ —
VII.	— —	+ —	+ —	+ —	+ —
VIII.	— —	— —	+ —	+ —	+ —
IX.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ —
X.	? —	+ —	+ —	+ —	+ —
XI.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ —
XII.	— —	— —	? +	+ —	+ —
XIII.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ —
XIV.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ —
XV.	— —	— —	— —	? —	+ —
XVI.	— —	— —	— —	+ —	+ —
XVII.	+ —	+ —	+ —	+ —	+ —

Voici, pour plus de clarté, le pourcentage des deux séries d'expériences à l'état puerpéral et à l'état normal.

Pendant la grossesse, la glycosurie expérimentale se produit :

Avec 50 grammes de glycose	9 fois sur 17	soit dans	50 pour 100	des cas
— 80	—	12	—	70
— 100	—	12	—	70
— 150	—	15	—	88
— 200	—	17	—	100

En dehors de la grossesse, la glycosurie paraît beaucoup moins fréquente et se constate :

Avec 50 grammes de saccharose	2 fois sur 17	soit dans	11 pour 100	des cas
— 100	—	3	—	16
— 150	—	3	—	19
— 200	—	5	—	29

Il est à remarquer que ces résultats ne sont pas absolument comparables, puisque les premiers sont obtenus à la suite de l'ingestion de glycose pur, tandis que les seconds sont fournis par absorption de saccharose. Mais la saccharosurie elle-même est moins fréquente chez le sujet sain que la glycosurie chez la femme grosse ; or, le saccharose passe plus rapidement dans les urines que le glycose ; d'autre part, bien qu'il flotte quelque incertitude sur la dose de sucre à employer pour l'épreuve de la glycosurie expérimentale, nous avons vu que tous les cliniciens acceptaient, comme dose limite, une moyenne de 150 grammes environ ; au surplus en ce qui concerne le glucose chimiquement *pur* que

nous avons employé, Krause et Lüdwig affirment (1) que 200 grammes ne provoquent pas de glycosurie sensible. On peut donc conclure que, dans nombre de cas, *la même quantité de sucre qui, introduite dans l'intestin, ne donne lieu à aucune glycosurie chez le sujet normal, peut la provoquer chez la femme gravide.* Autrement dit, la glycosurie expérimentale est plus facile à obtenir pendant l'état puerpéral : l'ingestion de 100 grammes de glycose la fait apparaître chez presque toutes les femmes dans les deux derniers mois de la grossesse ; l'absorption de 50 grammes lui donne naissance dans la moitié des cas où elle n'est pas spontanée : *la limite d'assimilation des sucres est donc abaissée durant la grossesse.*

III

Il nous reste à préciser les conditions suivant lesquelles se modifie le phénomène de la glycosurie alimentaire chez la femme enceinte.

Marche de l'élimination. — Chez le sujet en bonne santé l'élimination est à peu près nulle pendant la première heure ; elle est à peine sensible durant la deuxième heure, si l'on s'en rapporte à Worm-Muller (2) ; chez certains sujets elle est retardée, et ne commence guère que dans la troisième heure. C'est surtout dans le

(1) *Wiener klin. Wochens.*, 1891.

(2) WORM-MULLER, *Pflüger's Archiv.*, 1884.

cours « des trois à cinq premières heures » que le sucre apparaît dans l'urine (1).

Examinons comment les choses se passent pendant la grossesse.

Voici quatre exemples de la marche de l'élimination, correspondant chacun à l'une des doses indiquées au tableau précédemment rapporté.

OBSERVATION VII. — N° 3 du dortoir. Primipare, 17 ans. Antécédents arthritiques. Ingestion de 50 grammes de glycose.

Urines	Densité	Sucre éliminé
1 heure	1,095	0,25
2 heures	1,013	0,73
3 heures	1,012	0,60
4 heures	1,012	0,55
5 heures	1,010	0,30

OBSERVATION X. — N° 26 du dortoir. Secondipare 23 ans. Pas d'antécédents. Ingestion de 80 grammes de glycose.

Urines	Densité	Sucre éliminé
1 heure	1,016	traces
2 heures	1,020	0,85
3 heures	1,019	0,50
5 heures	1,019	0,26

OBSERVATION VIII. — N° 14 de l'Infirmierie. Bacillaire avec quelques accès de fièvre. Ingestion de 100 grammes de glycose.

Urines	Densité	Sucre éliminé
1 heure	1,017	0
2 heures	1,021	2,44
3 heures	1,016	0,60
4 heures	1,015	0

(1) LIXOSSIER et ROQUES. *In loco*.

OBSERVATION XVI. — N° 16 du dortoir. Primipare. Ingestion de 150 grammes de glycose.

Urines	Densité	Sucre éliminé
1 heure	1,014	0,36
2 heures	1,016	1,22
5 heures	1,015	0,97
6 heures	1,015	0,85

Dans un autre cas de glycosurie alimentaire où il avait été nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à 200 grammes, le maximum s'est présenté seulement vers la quatrième heure et s'est élevé à 3^{gr},70 (n° 3 de la salle Mauriceau, 3 août 1898).

Les exemples que nous venons de rapporter et qui correspondent aux différentes doses ingérées, fournissent des indications à peu près concordantes : l'élimination commence assez souvent dès la première heure et, fait important, elle atteint presque toujours son maximum dès la deuxième heure. On voit donc que, toutes choses égales d'ailleurs, *l'élimination commence plus tôt dans l'état puerpéral qu'à l'état normal ; elle atteint aussi plus rapidement son maximum.*

Cherchons maintenant la valeur de ce maximum et comparons-le à celui qui a été mesuré chez le sujet sain.

Le rapport du sucre éliminé au sucre ingéré est, pour chacun des exemples précités :

0,73	0,85	2,44	1,22
<u>50</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>150</u>

ce qui donne une moyenne de 1,60 pour 100. Or, les

chiffres donnés d'un côté par Linossier et Roques, de l'autre par Worm-Muller, sont, à l'état normal :

$\frac{0,39}{100}$	$\frac{0,94}{100}$	$\frac{0,47}{50}$	$\frac{1,85}{100}$
--------------------	--------------------	-------------------	--------------------

dont la moyenne est de 1,03 pour 100.

Il suit de là que, même en éliminant l'observation VIII qui présente, à cause de la tuberculose fébrile, une allure un peu spéciale, le rapport du sucre éliminé au sucre ingéré est plus grand chez les femmes grosses. Ainsi, non seulement l'élimination commence plus tôt et atteint plus vite son maximum, mais, pour une même dose, ce maximum est lui-même plus élevé : *donc chez la femme enceinte, le coefficient d'élimination du sucre est augmenté.*

Influence de l'alimentation. — Nous avons dit que nos sujets avaient été divisés en deux séries : dans la première il y eut diète par suppression du second déjeuner ; dans la seconde, ce repas fut servi à l'heure habituelle.

Dans la glycosurie expérimentale comme dans la glycosurie dite physiologique, l'influence des repas est manifeste. Trois heures après, la réduction de la liqueur cupro-potassique indique une augmentation de sucre dans les urines ; c'est encore au moment où semble se terminer la digestion que se produit ce nouveau maximum. La courbe d'élimination a donc une allure analogue à celle que nous avons donnée au chapitre premier.

C'est, qu'en effet, à la glycosurie expérimentale produite par le glucose ingéré et déjà en décroissance, s'ajoute une glycosurie nouvelle engendrée par les hydrates de carbone consommés. Après l'ingestion de la glycose, le foie, les muscles se sont, pourrait-on dire, saturés de glycogène; tous les autres tissus ont, de même, satisfait leurs affinités et complété leurs réserves; puis l'excès de glycose a, par l'hyperglycémie, produit secondairement la glycosurie. Celle-ci a diminué après avoir atteint son maximum, mais peut subsister encore, plus ou moins intense, à l'heure du repas; les hydrates de carbone absorbés sont employés après transformation, à augmenter l'hyperglycémie déjà existante et par suite la glycosurie qui en est la conséquence. La liqueur de Fehling et le polarimètre sont d'accord pour montrer cet accroissement.

OBSERVATION I. — N° 8, salle Mauriceau. Glycosurie expérimentale par ingestion de 50 grammes de glycose. Dans les urines des cinq premières heures on constate à peine un soupçon de sucre. Trois heures après le repas qui suit (sept heures après l'ingestion de glycose) le polarimètre accuse une déviation de quatre dixièmes de degré, soit 0^{gr},98 de sucre. Le dosage chimique confirme ce résultat.

Mais si telle est la marche générale du phénomène, il présente assez souvent des variations qui précisent les conditions dans lesquelles il se produit et qui éclaireraient d'un jour particulier son mécanisme. Elles sont dues surtout à la nature des hydrocarbonés qui entrent dans le menu. Quand le repas ne comprend que des amylacés, pain, haricots, pommes de terre, c'est, comme

dans le cas précédent, une recrudescence de glycosurie vraie que l'on constate. Il n'en est plus ainsi quand le saccharose a été ingéré en quantité notable. Nous rapportons ici 3 observations qui, pour rentrer dans les cas d'exception, n'en sont pas moins intéressantes. Les sujets, privés de leur premier déjeuner, l'appétit aiguisé par l'attente prolongée du second repas, avaient ajouté au menu officiel un supplément assez confortable et riche en saccharose (crème sucrée, café sucré, etc.) : la seconde poussée de glycosurie fut des plus notables.

Dans le premier cas (n° 6 de la salle Cruveilhier), l'ascension fut brusque et considérable deux heures après le repas : le polarimètre accusait une déviation à droite de $3^{\circ},8$ soit plus de 9 grammes de sucre, tandis que le dosage chimique n'indiquait que $5^{gr},47$. Le pouvoir rotatoire étant supérieur au pouvoir réducteur nous étions en présence d'un mélange de glucose et de lactose ou bien de glucose et de saccharose ; un accident nous mit dans l'impossibilité de faire l'interversion et de décider scientifiquement à quelle association nous avions à faire ; mais, vu la différence notée entre les deux essais et les circonstances dans lesquelles se produisait le phénomène, il est très probable qu'il y avait en même temps glycosurie et saccharosurie.

Dans le deuxième cas (n° 3 de la salle Mauriceau) après ingestion de 80 grammes de sucre, il y eut d'abord glycosurie avec élimination normale, puis, trois heures après le repas, réduction plus nette de la liqueur de Fehling ; or, le polarimètre indiquait une déviation à gauche de $-0^{\circ},4$: les urines contenaient donc du lévulose.

Enfin, dans notre troisième exception (n° 1 du dortoir, multipare sans antécédents) nous avons observé, dans les mêmes conditions, une réduction plus intense avec un pouvoir lévogyre de $-0^{\circ},5$.

Ainsi, *exceptionnellement, les urines de la femme enceinte peuvent contenir du saccharose ou du lévulose.*

Bien que Worm-Muller prétende que le lévulose ingéré ne passe pas chez le sujet sain, ces faits n'ont pas lieu de surprendre : Cl. Bernard et Secgen l'avaient déjà signalé, le premier chez le chien et le second chez l'homme.

IV

Enfin pour mieux préciser encore l'influence de l'alimentation nous avons eu recours au lait, au kéfir et aux rations alimentaires expérimentalement établies pour un sujet déterminé.

Le régime lacté a fait baisser d'une manière constante le coefficient d'élimination du sucre ; le kéfir, pauvre en hydrates de carbone puisque son lactose a été préalablement transformé en alcool par la fermentation, a toujours fait disparaître la glycosurie. Mais on peut arriver au même résultat favorable en établissant par tâtonnements une ration alimentaire plus ou moins riche en hydrocarbonés, ration à laquelle on devra naturellement donner la préférence puisqu'elle permet, avec des menus variés, d'établir une diététique moins rigoureuse et plus facilement acceptée.

Voici un exemple choisi parmi les plus intéressants :

OBSERVATION XVIII

La dame X... qui occupe le n° 8 de la salle Mauriceau présente (octobre-novembre 1898) de la glycosurie dite physiologique qui disparaît bientôt par l'usage exclusif du kéfir. Autorisée à revenir au régime ordinaire, elle mange abondamment et la glycosurie reparaît avec plus d'intensité. Nous l'observons de près pendant sept jours.

Dates	Mictions	Densité	Sucre éliminé
Vendredi, 11 novembre. —	2 heures	1,020	14 ^{gr} 40
— —	5 heures	1,022	5 76
— —	8 heures	1,030	10 08
— —	11 heures du soir	1,020	2 80
— —	2 heures du matin	1,019	2 50
— —	5 heures du matin	1,020	2 40

Samedi 12 novembre. — En présence de cette glycosurie relativement intense, on prescrit un menu moins riche en hydrates de carbone et présentant par compensation un léger excès d'albuminoïdes et de graisses :

	Albuminoïdes	Graisse	Hydrates de C.
Purée de pois, 200 gr.	25,20	2,01	57,17
Lait, 600 gr.. . . .	21,30	22,20	29,28
Pain, 300 gr.	18,00		150,00
Pommes de terre, 300 gr.	6,20	0,45	62,00
Viande, 150 gr.. . . .	30,00	4,00	
Beurre, 70 gr.		55,00	
Totaux.	100,70	83,66	298,35

Soit environ 2,400 calories. — Nous observons les urines :

Dimanche, 13 novembre. —	Midi	1,022	2 ^{gr} 7
— —	1 heure	1,021	2 5
— —	3 heures	1,026	3 4

Ces résultats nous incitent à diminuer encore les hydrates de carbone : nous remplaçons les pommes de terre et les pois par des carottes et des navets, et, au lait, nous substituons le kéfir; enfin nous donnons un peu plus de viande et moins de pain :

Viande, 250 gr.	50	6	
Carottes, navets, 400 gr.	3,1	1,2	30
Pain, 250 gr.	15		125
Kéfir, 1 litre.	40	36	15
Beurre, 70 gr.		50	
Totaux.	108,1	73,2	170

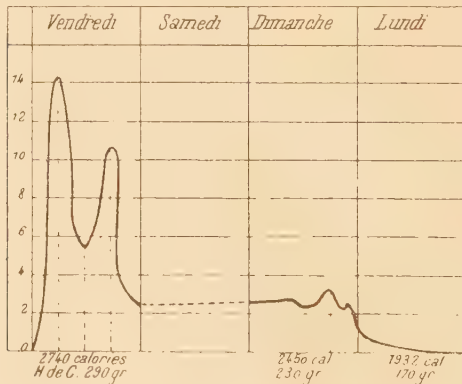
Soit environ 1,940 calories. — Avec ce régime, le sucre diminue rapidement et finit par disparaître :

Lundi	14. — Urine des 24 heures, D = 1,021	0 gr 6 de sucre
Mardi	15. —	1,023 traces
Mercredi	16. —	1,025 néant

Ces observations conduisent à une conclusion importante : *il y a une RATION D'ENTRETIEN LIMITE au delà de laquelle la glycosurie expérimentale peut être obtenue chez la femme enceinte par le régime alimentaire.* Or, M. le professeur Bouchard a montré qu'une nourriture riche en amidon ne fait apparaître, dans l'urine de l'homme sain, aucune trace de sucre. On doit donc admettre que, *pendant la grossesse, le sucre élaboré par la digestion est moins rapidement consommé qu'à l'état normal.*

Le graphique suivant résume les résultats précédents.

VARIATIONS DE LA GLYCOSURIE AVEC LE RÉGIME



La nature des hydrocarbonés alimentaires a d'ailleurs une influence considérable : le n° 3 de la salle Mauriceau qui avait présenté une glycosurie notable après ingestion de 80 grammes de glycose, put absorber sans élimination de sucre 600 grammes de pommes de terre, soit 120 grammes environ d'hydrate de carbone pouvant directement se transformer en sucre par hydratation. D'où cette nouvelle conclusion : *des rations alimentaires isodynamiées d'hydrates de carbone d'espèces différentes n'ont pas le même pouvoir glycosurique.*

Ces considérations prouvent que la glycosurie dite spontanée peut se présenter chez des sujets dont la ration alimentaire est égale ou inférieure à la ration normale d'entretien : c'est alors une glycosurie *pathologique*, preuve du ralentissement de la nutrition, et on peut noter, entre elle et le diabète confirmé, tous les intermédiaires. On peut aussi la rencontrer chez des sujets dont la ration hydrocarbonée est supérieure à la ration normale : elle peut n'être, ici, que le symptôme urologique d'une mauvaise diététique. Dans les deux cas le médecin doit intervenir : il rectifiera le choix ou la quantité des aliments, modifiera une hygiène mauvaise, prescrira l'exercice au grand air pour activer les combustions, veillera au bon fonctionnement de l'estomac et à l'intégrité des fonctions intestinales, traitera la torpeur hépatique, prescrira enfin une ration alimentaire convenablement établie pour le sujet considéré. La variété physique dans les aliments de même espèce chimique rendra l'absorption plus égale et plus continue : les espèces isomères étant plus ou moins faciles à digérer

on mettra à profit leur différence de digestibilité pour prolonger autant que possible cette période d'absorption et la régler de manière qu'elle s'étende à une notable partie du temps compris entre deux repas : elle perdra ainsi en intensité ce qu'elle aura gagné en durée et on évitera en partie cette irruption soudaine des sucres dans la circulation qui produit la glycosurie. Si le glucose, par exemple, est assez rapidement absorbé, il n'en est plus de même pour l'amidon qui doit être d'abord transformé, par hydratation, sous l'action de la diastase salivaire et de l'amylase pancréatique ; ce travail de préparation est encore plus important pour les celluloses, polymères de l'amidon ; un choix judicieux des différents hydrates de carbone permettra donc, malgré le retard de l'assimilation, de substituer, à l'arrivée brusque du glucose dans le sang, une pénétration lente et mesurée : la glycémie se maintiendra à un niveau constant ou augmentera dans une faible mesure : on aura évité la variation brusque du potentiel bio-chimique, et, du même coup, l'hyperglycémie et la glycosurie qui en est la conséquence.

J'ajoute qu'une ration alimentaire qui provoque la glycosurie lorsqu'elle est ingérée en une seule fois peut ne donner lieu à aucune élimination de sucre quand elle est divisée en deux parts prises avec un intervalle de temps suffisant. La substitution, à un déjeuner très substantiel et à un dîner non moins copieux, de repas plus nombreux, mais plus légers, viendra donc souvent favoriser les indications précédentes et compléter heureusement cette diététique de la grossesse.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

I

Au cours des chapitres précédents nous avons montré, chaque fois que l'occasion s'est présentée, que les faits observés pouvaient trouver une explication satisfaisante et rationnelle dans l'hypothèse d'une nutrition ralentie.

Nous croyons que ce ralentissement de la nutrition est manifeste dans nombre de cas : il semble se dégager nettement de toutes les différences que nous avons signalées et mesurées entre certains phénomènes normaux et les mêmes phénomènes considérés en période de gravidité.

Mais, en raison même des nombreuses causes occasionnelles de la glycosurie, il n'était pas inutile de montrer par d'autres faits que le double mouvement d'assimilation et de désassimilation subit réellement un retard pendant la grossesse.

On sait, en premier lieu, depuis les travaux d'Andral et de Gavarret, repris en ce moment par MM. Charrin et Tissot avec un dispositif expérimental perfectionné, que l'intensité des échanges respiratoires est diminuée pendant la vie génitale de la femme.

De notre côté, nous avons pu enregistrer des proportions faibles d'urée, 14 grammes, 20 grammes, par 24 heures, coexistant avec des augmentations de poids variant de 50 à 100 grammes par jour. Cet accroissement a été observé, pendant deux mois, trois mois, quatre mois, avec un régime de nature déterminée se rapprochant de la ration normale d'entretien (albuminoïdes : 72 grammes ; hydrates de carbone : 423 grammes ; graisses : 41 grammes ; soit environ 2365 calories) ; ce régime, suivi après l'accouchement par les mêmes personnes, placées dans les mêmes conditions, n'a pas empêché l'amaigrissement.

Nous insisterons ici d'une façon particulière sur ce processus de l'adipose, et, à propos de quelques observations, dont nous rapporterons plus loin la plus intéressante, nous essaierons de dégager la relation qui semble lier les deux phénomènes : glycosurie et adipogénie. Bien qu'il soit difficile de tirer une conclusion de quelques observations seulement, cette relation si expressive nous a paru digne d'être signalée.

II

On a cité de nombreux cas d'obésité remarquable chez les femmes : l'allemande de Percy et Laurent pesait 160 livres à 4 ans, et la femme Clay, observée par Dupuytren, avait 1^m,86 de tour de taille ; la jeune fille d'Aron équilibrait 400 livres, sa jarretière développait près d'un demi-mètre et son tour de cuisse atteignait 88 centimètres.

Mais ce sont là des exceptions qu'on rencontre aussi chez les hommes : au dire d'Élien et d'Athénée, Denis, tyran d'Héraclée, était si gras, qu'on ne pouvait le tirer de sa somnolence qu'en le piquant avec une aiguille ou en couvrant son corps de sangsues. En des temps moins antiques, le yankee de Brillat-Savarin qu'on voyait assis à sa fenêtre dans Broad-Way, buvant de la bière et invectivant les passants qui s'arrêtaient pour le contempler, et l'anglais Bright qui, au dire de Cœ, pesait 140 livres à 10 ans et 616 à sa mort, faisaient assurément de très jolis pendants aux exemples précédents. A vrai dire, ces cas particuliers ne présentent ici qu'un intérêt de curiosité et les monstruosité féminines ou masculines ne sauraient nous arrêter. Ce qui nous intéresse davantage, c'est une loi générale de comparaison entre les deux sexes montrant l'influence de la grossesse sur l'obésité. Or, cette loi a été merveilleusement dégagée et mise en lumière par M. le P^r Bouchard qui a montré, qu'en ce qui concerne l'adipose, l'influence du sexe est incontestable (75 femmes contre 36 hommes sur 111 cas) : « Si la femme est exposée deux fois plus que l'homme à l'obésité, c'est non seulement parce qu'elle est plus sédentaire, mais parce que diverses circonstances de sa vie génitale produisent chez elle un trouble profond de la nutrition, en particulier la grossesse. » Pour 51 femmes obèses, il en est 17 qui le sont devenues à l'occasion de la première grossesse, 5 à la deuxième, 2 à la troisième et 2 à la quatrième.

De notre côté, nous avons voulu savoir si, les cas d'obésité nettement caractérisés mis à part, il n'était pas

encore possible de dégager une indication générale différenciant les deux sexes pendant la période de leur vie génitale, en ce qui concerne ce même système adipeux. Il était facile de préciser la différence présumée par une statistique consciencieusement dressée : nous avons d'abord, dans le cercle de nos amis et connaissances, relevé le poids et l'âge des sujets des deux sexes ; nous avons fait le même travail à l'hôpital et au laboratoire, et, pour obtenir des résultats plus nombreux afin d'avoir une moyenne plus exacte, nous avons été nous installer pendant plusieurs séances à la bascule d'un grand magasin de nouveautés. On sait que dans ces établissements, à certaines heures du jour, les pesées sont incessantes, et que les clients qui désirent connaître leur poids appartiennent à toutes les catégories et à toutes les classes de la société. Un coup d'œil rapide jeté sur le carton sortant de l'appareil enregistreur, une question parfois indiscreète pour ajouter l'âge au poids, nous ont permis de réunir ainsi près de 700 pesées qui nous conduisent à formuler les conclusions suivantes :

Pendant la période paternelle, de 25 ans à 50 ans, l'homme augmente de $0^{\text{kgr}},609$;

Pendant la période maternelle, de 25 ans à 50 ans, la femme augmente de $3^{\text{kgr}},612$.

L'influence de la maternité sur l'augmentation de poids est donc évidente d'une manière générale ; elle est précisée d'ailleurs par ce fait que la quantité de tissu adipeux contenue dans l'organisme à l'état normal, est de 5 pour 100 chez l'homme et de 6 pour 100 chez la femme. (Bouchard, Quesnay, Béclard).

D'autre part, d'après les recherches de Hecker et de Gassner, la femme enceinte présente une augmentation de poids sensible pendant les trois derniers mois de la grossesse : la moyenne de l'accroissement serait de 2400 grammes dans le 7^e mois, 1690 grammes dans le 8^e mois, 1540 grammes dans le 9^e mois. *L'augmentation est plus prononcée chez les multipares que chez les primipares* ; elle n'est pas seulement due au développement de l'œuf et des tissus de l'utérus : l'organisme entier participe à cet accroissement.

Tous ces faits sont incontestables et la relation entre la grossesse et l'obésité est admise par tous ; il est donc inutile de multiplier les citations et les chiffres. Nous rapportons seulement un cas de polysarcie choisi parmi les mieux caractérisés. Il montre, comme plusieurs exemples de glycosurie antérieurement notés, la double influence des antécédents arthritiques et de la grossesse sur ces troubles de la nutrition ; il éclaire aussi d'un jour particulier la relation qui lie la glycosurie à l'adipogénie.

OBSERVATION XIX

Devuyst Marie, âgée de 16 ans, mécanicienne, entre dans le service médical de la Maternité (service de M. Charrin, salle Cruveilhier, n^o 3) à la suite d'une chute dans un escalier faite six jours auparavant (24 mai 1898). Elle est enceinte d'environ 5 mois.

La fausse couche ayant pu être évitée, elle sort du service le 17 juin ; mais elle y rentre le 22 du même mois pour une poussée de typhlite ; elle reste ensuite en observation jusqu'à son accouchement.

Antécédents de famille. — Mère rhumatisante ; plusieurs réci-

dives dans les articulations du genou et du pied ; a dû marcher avec des béquilles à la suite des attaques de 1895 et de janvier 1898 ; les deux jambes sont couvertes de varices volumineuses ; ulcère variqueux à la jambe droite ; hémorroïdes ; dents mauvaises à chutes fractionnées. — Grand-père maternel mort alcoolique (1887). Grand-mère maternelle et grand-père paternel, vivants, en bonne santé, âgés de 85 et 86 ans.

Parmi les collatéraux, 4 frères (3 sont morts accidentellement) et 3 sœurs vivantes ; l'aînée, âgée de 21 ans, a aussi des varices aux deux jambes ; ulcération à la jambe gauche, il y a trois ans.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde à 11 ans ; scarlatine à 11 ans et demi ; bronchite à 13 ans ; s'enrhume facilement depuis ; a trouvé plusieurs fois quelques filets de sang dans ses crachats ; sommets suspects.

A eu ses premières règles à 10 ans, d'abord irrégulièrement (arrêt de 3 mois) puis régulièrement et abondamment avec troubles gastriques et nerveux (vomissements, *migraines*).

Date des dernières règles : 10-15 décembre 1897.

Les *coliques appendiculaires* pour lesquelles la malade rentre dans le service sont rapidement calmées par les cataplasmes laudanisés et la pommade gaïacolée : les vomissements disparaissent, l'estomac devient plus tolérant. Le poids de la malade augmente :

Voici le tableau des pesées :

Poids normal.	52 kg	13 septembre.	69 kg
31 mai 1898.	58	20 septembre.	69 5
15 juillet.	64	29 septembre.	69 5
17 juillet.	64 5	4 octobre.	70
2 août.	65	9 octobre.	69 5
9 août.	66 5	18 octobre.	accouchement
16 août.	67	31 octobre.	62
23 août.	67 5	5 novembre.	60
7 septembre.	68		

L'augmentation de poids est en moyenne de 70 grammes par jour ; pour certaines périodes elle atteint 100 grammes. Pendant le séjour à l'hôpital la ration alimentaire est la suivante : albumi-

noïdes 71 grammes; graisses 40 grammes; hydrates de carbone 410 grammes; soit environ 2,365 calories. L'élimination de l'urée a subi des fluctuations, mais elle est toujours restée au-dessous de la normale: le 10 juillet, 14 grammes par jour; le 2 août, 16 grammes; le 9 août, 20 grammes; le 16 août, 26 grammes; le 5 septembre, 20 grammes.

Pas de glycosurie spontanée jusqu'au 7 octobre, à cette date on trouve des traces de sucre dans les urines.

Au cours de la gestation, nous recherchons à différentes reprises la glycosurie alimentaire: le 25 août, l'épreuve est négative avec 100 grammes de glycose; le 2 septembre, elle est positive avec 200 grammes de glycose, l'élimination atteint son maximum à la 4^e heure avec 3^{gr},7. Le 4 octobre une ingestion de 50 grammes de glycose seulement provoque la glycosurie: maximum à la 2^e heure avec 0^{gr},73.

Enfin le 7 octobre, nous constatons la glycosurie dite physiologique. Poids de l'enfant 3^{kg},200: poids du placenta 0,650.

Deux remarques importantes s'imposent: 1^o La limite d'assimilation du sucre diminue à mesure que l'âge de la grossesse augmente; 2^o la glycosurie apparaît ici spontanément quand la mise en réserve des graisses subit un arrêt ou une diminution.

Et d'abord cette mise en réserve des graisses indique un ralentissement de la nutrition: les matières grasses introduites ne sont pas consommées ou l'organisme en fabrique plus qu'il en détruit. D'autre part, les deux conclusions précédentes indiquent que c'est précisément quand cette fabrication des matières grasses s'arrête, que le coefficient d'utilisation du sucre diminue ou même que la glycosurie spontanée peut apparaître. Faut-il voir dans cette succession de phénomènes une relation

de cause à effet? Il semble que, dans le cas qui nous occupe, l'adipogénie et la glycosurie sont deux modalités différentes et successives de l'hyperpotentiel bio-chimique du sujet.

Comment en effet se forment les graisses ?

On est d'accord aujourd'hui pour admettre que les trois espèces d'aliments interviennent dans l'adipogénie.

1° La graisse peut être fixée en nature telle qu'elle a été ingérée (expériences de Franz Hofmann, Munck, Lebedeff);

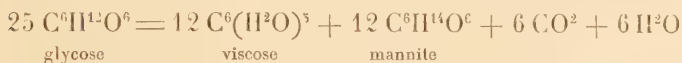
2° Elle peut se produire aux dépens des substances albuminoïdes : Pettenkofer et Voit ont engraisé des oies avec de la viande dégraissée ; les larves de certaines mouches carnivores auxquelles on ne fournit que de la viande dégraissée fabriquent néanmoins de la graisse ;

3° Les faits qui démontrent que les hydrates de carbone peuvent donner naissance à de la graisse ne sont pas moins probants ; les recherches faites sur la ration d'entretien, sur l'utilisation des divers aliments, ont montré que les substances qui favorisent le plus l'épargne et l'accumulation de la graisse dans l'économie sont les hydrates de carbone. Depuis longtemps on a remarqué que l'abus des féculents poussait à l'embonpoint : Flourens engraisait un ours avec du pain ; on gavage de farineux les animaux que l'on veut engraisser. Au surplus la chimie biologique et la physiologie générale sont d'accord pour montrer que la cellule animale et la cellule végétale réalisent cette transformation par des procédés très voisins, sinon semblables.

ORIGINE DES CORPS GRAS CHEZ LES VÉGÉTAUX. — La

cellulose en présence du bacillus amylobacter donne un *amidon* bleuissable par l'iode, dérivé de transition, qui disparaît ensuite sous forme d'*acide butyrique*, acide carbonique et hydrogène. Or, les acides gras introduits dans l'organisme produisent directement de la graisse (expériences de Munk).

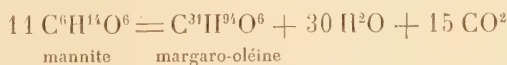
La fermentation visqueuse est un phénomène du même ordre : plaçons la glycose en présence de la torulacée ou ferments en chapelets propres à cette fermentation : elle est transformée en une matière mucilagineuse, la visqueuse, en *mannite* et acide carbonique.



La glycose donne encore de la mannite par hydratation.



La *mannite* peut à son tour donner des *corps gras* ; ce sont en effet des hydrates de carbone qui, à certains moments de la vie de la plante, se transforment en graisse : dans les feuilles et les fruits de l'olivier on trouve, au mois de septembre et d'octobre, une grande quantité de mannite qui disparaît peu à peu, à mesure qu'augmente proportionnellement l'huile qui se concentre dans le fruit mûr (1).



Au surplus, les ferments et levures anaérobies don-

(1) A. GAUTIER, T. III., p. 59.

nent aux dépens du sucre pur, à l'abri de toute oxydation, des corps gras et des acides gras. Ainsi la fermentation alcoolique sous l'influence de la levure, cellule végétale, montre que la glycose peut être transformée partiellement en graisse d'une manière plus directe; cette fermentation donne, en effet, de l'alcool et des acides gras, elle donne même de la glycérine libre en excès, c'est-à-dire tous les éléments de la graisse.

ORIGINE DES CORPS GRAS CHEZ LES ANIMAUX. — Il est admis, nous venons de le dire, que, chez les animaux, interviennent les trois espèces d'aliments dans l'adipogénie. Insistons sur l'utilisation des hydrates de carbone qui paraît de toute première importance.

Le sucre suffit aux abeilles pour faire leur cire qui est une matière grasse (Huber de Genève). Les expériences de Dumas et W. Milne-Edwards ont montré que, nourris exclusivement de sucre, ces insectes produisent une quantité de cire triple de celle qui au début de l'expérience est contenue dans leur organisme.

Contejean, après avoir constaté qu'une ration de 1000 grammes de viande dégraissée suffit et au delà pour assurer l'état d'équilibre, chez une chienne de 20 kilogrammes, montre qu'il y a perte de poids au contraire quand on remplace 500 grammes de viande par une quantité isodynamique de graisse et augmentation de poids avec substitution du sucre à la graisse.

Des expériences analogues ont été faites dans l'armée allemande par Lettenstørfer pendant les manœuvres d'automne (1897); le poids des hommes alimentés avec

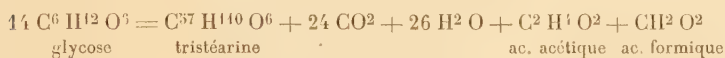
un supplément de sucre s'accrut dans une proportion notable.

Enfin Meissl et Strohmer, Rubner, Tschervinsky ont montré, chacun de leur côté, que les hydrates de carbone étaient directement transformés en graisse.

Comment se fait cette transformation ?

Certaines cellules animales paraissent agir à la façon de la levure car on a retrouvé de l'alcool en faible quantité dans certaines excréctions (lait). La glycose pourrait aussi s'oxyder et donner de l'acide butyrique.

D'autres hypothèses ont encore été faites. On a admis la décomposition anaréobie de la molécule de glycose et sa transformation en oléo-margarine ou en tristéarine (A. Gauthier, Hanriot).



Il est probable que cette dernière réaction doit se réaliser au moins en partie chez la femme enceinte : d'une part elle indique un défaut d'oxydation directe, c'est-à-dire un ralentissement de la nutrition ; d'autre part la graisse du nouveau-né est plus riche en tristéarine que la graisse normale de l'adulte comme le prouve la fréquence relative du sclérème, dans les six premiers mois de la vie : on sait que, parmi les éthers de la glycérine dont le mélange à proportions variables constitue les divers corps gras, la tristéarine est celui dont le point de fusion est le plus élevé.

En résumé, de même que les ferments spécifiques décomposent, pour vivre, croître et se multiplier, les hydrates de carbone chacun à sa manière, de même les

cellules des différents organes et des divers tissus les détruisent chacune d'une façon particulière pour assurer leur propre vitalité d'une part et le fonctionnement général de l'organisme d'autre part. Tantôt le sucre est déshydraté et donne du glycogène (foie, placenta, cellule nerveuse, épithéliums, muscles au repos), tantôt il est dédoublé en deux molécules d'acide lactique (muscles en activité) ; ici, il est totalement brûlé ($\text{CO}^2 + \text{H}^2\text{O}$) ; là, il est incomplètement oxydé (acide glycuronique) ; en ce point, il donne de l'alcool, de la glycérine, des acides gras ; à côté il se transforme en graisse.

On voit que, si les réserves de glycogène sont telles que les organes chargés de les assurer ne peuvent plus employer à cet usage une quantité suffisante de sucre, si l'intensité des oxydations, complètes ou incomplètes, est diminuée, si en un mot la nutrition est ralentie, l'ingestion nouvelle d'hydrates de carbone pourra amener le taux de la glycémie au-dessus de 3 pour 1000.

Dès lors il y a hyperglycémie et, comme conséquence glycosurie. Mais si au contraire l'adipogénie est intense, les cellules du panicule adipeux, fonctionnant plus activement, emmagasineront l'excès de glycose ainsi transformé en corps gras : la glycosurie sera ainsi momentanément retardée par l'adiposité.

C'est précisément ce que nous avons constaté dans l'observation précédente.

Cette sorte de balancement entre l'adipogénie et la glycosurie vient corroborer jusqu'à l'évidence la théorie pathogénique du ralentissement de la nutrition que nous préconisons.

III

Rappelons maintenant brièvement les différentes idées qui ont été émises à ce même point de vue pathogénique depuis Claude Bernard.

Blot, de Sinéty et Tarnier rattachaient cette glycosurie à un état grassex du foie qui surviendrait toujours au cours de la puerpéralité. Disons tout de suite que ces auteurs confondaient la simple surcharge grasseuse avec la stéatose du foie et que cette surcharge grasseuse est elle-même un effet du ralentissement de la nutrition ; cette opinion de Tarnier a été récemment reprise et rajeunie par M. Keim. Nous y reviendrons plus loin.

Fauconneau-Dufresne croyait à des troubles circulatoires de la glande hépatique qui subirait une fluxion parallèle à celle de la mamelle, et Tarnier, Trouillard avaient admis aussi que la congestion hépatique directe ou par action nerveuse pouvait produire la glycosurie (expériences de Vulpian sur le bulbe, Pavy, Schiff). M. le P^r Bouchard avait déjà dit fort judicieusement : « Si la glycosurie nerveuse était le résultat de la congestion du foie, toute congestion hépatique devrait produire la glycosurie. » Or la clinique dit non. Nous en donnons une preuve de plus dans l'observation XXII où nous signalons à la fois l'ictère et la congestion sans glycosurie.

Fals(1) admet la théorie nerveuse, une théorie ner-

(1) *Philadelphia Times*, 1887.

veuse un peu vague : « L'utérus est en pleine activité et plus ou moins congestionné. Le centre moteur cérébral est également dans un état particulier de suractivité. De là irritation qui se propage de proche en proche par la contiguïté des tissus et arrive jusqu'au centre diabétique. La conséquence inévitable de cet état est la glycosurie. »

D'après Löeb (1) la grossesse pourrait par l'intermédiaire de la moelle épinière exercer une action réflexe sur le foie et faire apparaître le sucre dans les urines.

Pour Schiff il y avait aussi des troubles circulatoires et leur mode d'action s'expliquait par sa théorie du ferment glycogène qui ne se produirait qu'au repos du sang.

Plus récemment, M. Keim (2) a repris et rajeuni la théorie hépatique : le foie, malade, ne retiendrait pas le sucre pour en faire du glycogène ; il y aurait glycosurie par insuffisance hépatique, et cette insuffisance se verrait de préférence en état d'éclampsie, d'auto-intoxication. — La réalité de cette opinion prise en elle-même est assurément vraie dans certains cas, mais de nombreux travaux que nous rappelons plus loin ont montré que le plus souvent les choses ne se passent pas ainsi. — De notre côté nous avons pu observer l'absence de glycosurie chez trois femmes enceintes atteintes d'ictère catarrhal ou lithiasique ; de plus, chez l'une de ces femmes, nous avons dosé l'urobiline, dont la quantité, 0^{gr},37, dépassait sensiblement la proportion de 0^{gr},12 pour 1000 considérée

(1) *Berliner klin. Wochens.*, 1881.

(2) *Presse médicale*, 13 novembre 1898

comme normale par Hoppe-Seyler. Enfin nous avons encore enregistré cette absence de glycosurie tant chez une éclampsique à crises répétées que chez une personne considérée en raison de la céphalée, des troubles oculaires, de l'albuminurie, de l'élévation de la tension artérielle (27° au sphygmomanomètre de Basch-Potain) comme prédisposée à cette même éclampsie.

Inversement nous avons constaté l'existence de la glycosurie spontanée dans des conditions où rien n'autorisait, ni l'examen physique, ni l'urobilinurie, etc., à admettre une lésion suffisante du foie. Il est clair que, sans faire une pétition de principe, on ne pouvait, dans l'espèce, se baser sur la glycosurie alimentaire pour apprécier l'insuffisance hépatique. Pour des raisons spéciales (modifications apportées à la nutrition) les proportions de l'urée ne pouvaient pas davantage fournir d'indications sérieuses. Il en était de même des autres procédés recommandés (hydrogène sulfuré, urobilinurie, etc.), puisque l'élimination des substances prises en considération peut être influencée par l'état de l'intestin, par la circulation, par la perméabilité plus ou moins grande du poumon, etc. En revanche, l'ictère, dans nos observations, conserve une valeur sémiotique indiscutable.

Enfin il n'est pas inutile de faire remarquer que cette discussion roule sur des cas pathologiques et que la fréquence de la glycosurie s'applique à la grossesse normale. Or, ici, la surcharge graisseuse n'explique pas l'insuffisance hépatique. C'est ce que montrait récemment notre maître, M. Charrin, avec la plus grande préci-

sion (1) : « De récentes constatations ont prouvé que le bleu de méthylène, au cours de la grossesse, s'élimine ordinairement d'une façon normale. Or, on sait, d'après les expériences que j'ai réalisées avec Mavrojannis à la suite des essais de Cavazzani, comme aussi d'après les observations cliniques de Chauffard, que cette élimination se modifie lorsque la glande biliaire est altérée. » Et plus loin : « On peut se demander, disait-il, si la glycosurie alimentaire est aussi fréquente que quelques-uns l'ont soutenu au cours de certaines lésions hépatiques, en particulier lorsque le parenchyme de la glande biliaire est atteint de simple surcharge adipeuse, modification qui n'est pas rare chez les femmes grosses, moins encore en période de lactation. A ce point de vue, ajoutait-il, j'ai examiné depuis quelques années le foie d'un poisson spécial, la lotte. Ces examens, contrôlés par Laguesse, Paviot, etc., indiquent que les cellules normales ne sont autre chose que des masses de graisse ; le noyau existe ordinairement, le protoplasma est invisible ou réduit à quelques filaments. Or, dans ces foies physiologiquement graisseux, notion déjà soupçonnée, on peut constater la présence des éléments biliaires, du glycogène et du sucre. Je n'ai pu, faute de matériaux, rechercher la formation de l'urée, les attributs antitoxiques, etc. Il n'en est pas moins vrai qu'un état fonctionnel partiel relativement satisfaisant coexiste avec des altérations graisseuses. »

(1) *Société de biologie*, séance du 26 novembre 1898.

Voici les observations auxquelles nous avons fait allusion :

Albuminuriques non glycosuriques.

OBSERVATION XX

(Résumée).

X... enceinte de 6 mois, à l'amphithéâtre de la Maternité ; tous les signes prodromiques de l'éclampsie.

Analyse des urines :

Volume = 1^{lit}, 250.

Densité = 1,0215.

Urée = 8^{gr}, 30 par litre.

Acide phosphorique = 2^{gr}, 15 par litre.

Albumine = 18^{gr}, 7 par litre.

Sucre = Traces non dosables.

OBSERVATION XXI

(Résumée).

X..., lit n° 6 de la salle Mauriceau (20 novembre). Femme en imminence d'éclampsie. 3 grammes d'*albumine* par litre dans les urines, troubles de la vue, céphalalgie frontale, douleurs à l'épigastre, vomissements, tension artérielle élevée (27° au sphygmomanomètre de Basch-Potain) alors que l'aiguille ne dépasse guère le 20° degré du cadran chez les individus sains.

Pas de sucre dans les urines.

Le 21 novembre épreuve de la glycosurie alimentaire positive avec 50 grammes de glycose.

OBSERVATION XXII

(Résumée).

X... occupe le n° 5 de la salle Désormaux (service de M. Porak). Présente les prodromes atténués de l'éclampsie : céphalalgie frontale légère, quelques troubles de la vue. Ses urines contien-

nent 3 grammes *d'albumine* par litre. Après avoir séparé cette albumine par l'acide acétique et la chaleur nous recherchons la glycosurie : le polarimètre donne une déviation à droite de 0°,7, soit 1^{gr},70 de sucre. Or le dosage chimique donne comme résultat 2^{gr},35. Cette différence nous est expliquée par ce fait que la malade a été mise au régime lacté et qu'on a ajouté du lactose à son lait pour obtenir une diurèse plus abondante. On a donc

$$G + \frac{10}{7} L = 2,35$$

$$G + L = 1,70$$

Système de deux équations à deux inconnues qui donne

$$L = \frac{(2,35 - 1,70) 7}{3} = 1^{\text{gr}},50. \text{ D'où l'on tire pour le glucose}$$

$$G = 1,70 - 1,50 = 0^{\text{gr}},20.$$

Cette malade présentait donc, comme on le voit, une très faible glucosurie, même en admettant — ce qui n'est pas évident *a priori* — que le lactose ingéré n'ait pas subi d'interversion partielle dans l'organisme.

OBSERVATION XXIII

(Résumée).

X... occupe le n° 2 de la salle Mauriceau. A eu plusieurs attaques d'éclampsie ; ses urines contiennent encore 3 grammes d'albumine par litre.

Il n'y a pas de glycosurie.

Nous faisons l'épreuve de la glycosurie alimentaire pour déterminer chez cette éclamptique le coefficient d'utilisation du sucre.

Le 20 novembre, ingestion de 50 grammes de glycose à 7 heures du matin. — Rendue en partie. — Essais des urines à 8 heures, 9 heures, 10 heures : pas de réduction.

Nouvelle dose de 50 grammes de sucre à 11 heures du matin. — Essais à 1 heure, 2 heures, 3 heures, 4 heures : pas de réduction.

Le 21 novembre, ingestion de 100 grammes de glycose : réduction à la deuxième heure.

On voit donc qu'une éclampsique avérée, ayant eu plusieurs accès, présente un coefficient d'utilisation du sucre comparable à celui d'une femme enceinte n'ayant pas d'albuminurie ni aucun signe prodromique d'éclampsie.

Ictériques non glycosuriques.

OBSERVATION XXIV
(Résumée).

X..., 34 ans, enceinte de 3 mois 1/2 environ, lit n° 8 de la salle Mauriceau (13 août).

Ictère catarrhal prolongé. Le foie est congestionné et augmenté de volume. Conjonctive et téguments jaune-foncé. Démangeaisons et xanthélasma se limitant au grand angle de l'œil et aux paupières. Urines teinte acajou, riches en urobiline, donnant l'anneau vert par l'acide azotique nitreux. Coloration jaune du colostrum : la recherche des pigments biliaires est cependant restée incertaine à cause de la faible quantité recueillie.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

OBSERVATION XXV
(Résumée).

Autre ictère catarrhal. N° 6 de la salle Cruveilhier (20 novembre). Mêmes caractères de la peau et des urines. Celles-ci sont riches en urobiline. Le dosage par le sulfate d'ammoniaque donne la proportion de 0^{gr},37 par litre, trois fois plus considérable que le taux 0^{gr},12 considéré comme normal par Hoppe-Seyler.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

OBSERVATION XXVI
(Résumée).

Ictère lithiasique. N° 5 de la salle Cruveilhier. Pas de sucre dans les urines. Épreuve de la glycosurie alimentaire positive avec 50 grammes de glycose.

Ces observations cliniques nous paraissent suffisantes pour légitimer la conclusion que nous croyons avoir le droit d'en tirer, à savoir, que le foie peut être plus ou moins gravement lésé sans que ces lésions soient toujours suffisantes pour supprimer la fonction dévolue à cet organe d'emmagasiner le glycose sous forme de glycogène.

Au surplus, l'épreuve de Colrat, limitée d'abord à l'examen clinique des obstructions de la veine porte (cirrhoses), puis acceptée comme caractérisant l'*insuffisance hépatique*, était bientôt considérée comme un moyen insuffisant de diagnostic. Les travaux sont multiples qui montrent que, même avec des lésions graves du foie, la glycosurie alimentaire est loin d'être constante. Déjà, en 1879, Valmont affirmait ne l'avoir observée qu'une fois sur sept malades atteints de cirrhose atrophique. Pour Robineau, la glycosurie, constante dans la cirrhose atrophique, ne se produisait pas dans la cirrhose hypertrophique. Un peu plus tard, M. Roger (1), après avoir rappelé les observations favorables de Tscherinow, Munch, Von Gobeë, Murchison, expose ses recherches chez douze malades atteints d'affections hépatiques : l'épreuve de la glycosurie alimentaire est positive dans les deux tiers des cas, mais, dans les cirrhoses avec obstruction de la veine porte et circulation complémentaire marquée, elle ne se présente plus qu'une fois sur trois. Tout en faisant constater l'influence possible des

(1) *Revue de Médecine*, 1886.

maladies du foie sur la production de la glycosurie expérimentale, les travaux de Roger montrent que cette influence n'est pas générale; en particulier le signe de Colrat ne peut être considéré comme l'indice évident d'une obstruction de la veine porte. Von Mehring, dans neuf cas d'intoxication phosphorée ou de dégénérescence hépatique, le voit apparaître deux fois seulement. Colasanti, Bloch l'obtiennent dans un huitième des cas; Ludwig et Krause, trois fois sur sept cas de cirrhose; Frerichs ne le signale que deux fois sur dix-neuf empoisonnements par le phosphore. Dans des affections hépatiques graves, Linossier et Roques ne constatent aucune relation entre le degré d'altération de la cellule hépatique constatée à l'autopsie, et la facilité avec laquelle le sucre ingéré passe dans l'urine. Enfin des recherches nouvelles ont fait trouver la glycosurie alimentaire en dehors de toute altération hépatique (lésions cérébrales diffuses, affections médullaires, maladie de Basedow, péritonite tuberculeuse, insuffisance mitrale). (Von Jacksch, Bloch, Valmont).

Il semble donc que l'épreuve de la glycosurie alimentaire telle qu'elle nous est apparue au cours de la grossesse doive être rapportée à la nutrition générale de l'organisme plutôt qu'à la seule fonction glycogénique du foie. Sans doute l'influence de cet organe est manifeste ainsi que celle du système nerveux; Kalisch et Neugebauer (1) ont montré aussi le rôle possible de la

(1) *Wien. klin. Wochensh.* 10 septembre 1896, p. 825.

compression de l'intestin au voisinage de l'estomac (ligature du duodénum, du jéjunum); la diminution de la capacité respiratoire peut encore être prise en sérieuse considération (Harley). Mais ce sont là des cas pathologiques ou des causes occasionnelles qui, pour être invoqués dans certains cas avec raison, ne paraissent pas pouvoir expliquer d'une manière constante la fréquence de la glycosurie chez les femmes gravides.

En résumé, deux faits sont incontestables : 1^o l'expérience démontre que, chez la femme grosse, l'organisme retient insuffisamment le sucre ; 2^o l'observation et l'anatomie pathologique prouvent que cette anomalie n'est pas constamment imputable au foie. On est donc en droit d'incriminer tous les tissus qui, antérieurement, renaient ou utilisaient ce sucre. Autrement dit, il est légitime de conclure, au moins dans certaines circonstances, que ce sont les tissus eux-mêmes qui, d'une manière générale, font une consommation inférieure, plus torpide, de sucre. Donc, eu égard à la pathogénie de la glycosurie gravidique, la cause à laquelle on doit accorder l'influence la plus continue et la plus générale est la diminution de la glycolyse par ralentissement de la nutrition.

Et d'ailleurs, toute la pathologie spéciale de la grossesse ne vient-elle pas corroborer cette opinion ? A côté de la glycosurie et de l'adipose, n'avons-nous pas les lithiases multiples : lithiase hépatique, lithiase néphrétique, lithiase appendiculaire (1) ? Est-ce que la réaction des hu-

(1) DIEULAFOY. *Clinique de l'Hôtel-Dieu*, 1898.

meurs n'est pas souvent modifiée ? La salive dont la réaction est toujours alcaline à l'état normal ne devient-elle pas acide, comme on peut le constater directement et comme le montrent d'ailleurs la gingivite des femmes enceintes, la carie dentaire et la phlogose de la muqueuse buccale ? N'avons-nous pas encore à signaler de nombreuses éruptions cutanées propres à l'état puerpéral, naissant avec la grossesse et disparaissant avec elle, comme l'*herpès gestationis* de Fournier, la *dermatite herpétiforme* de Dahring, la *dermatite polymorphe récidivante de la grossesse* de Brocq ? Le sang lui-même n'est-il pas moins alcalin ? N'a-t-on pas signalé ces fermentations lactique, formique, oxalique, etc., qui provoquent des sécrétions acides avec inflammation des muqueuses, notamment à la vulve et à l'anus ?

N'y a-t-il pas là, en un mot, quelque chose d'analogue au tableau général des parentés morbides dressé par le P^r Bouchard en ce qui concerne les arthritiques ?

Tous ces exemples nous paraissent mettre en évidence cette singulière tendance que présente la femme gravide à esquisser, pendant cette période de sa vie génitale, les principales manifestations de la diathèse bradytrophique. Elle a une nutrition ralentie et cela paraît suffisant, dans nombre de cas, pour expliquer la fréquence de la glycosurie gravidique.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS DU CHAPITRE I

I. — La glycosurie spontanée des femmes enceintes paraît être assez rare au début de la première grossesse.

II. — Chez les multipares et à la fin de la gestation elle existe environ dans la moitié des cas.

III. — Elle n'est pas toujours constante chez le même sujet et présente d'ailleurs des variations au cours d'une même journée : la courbe d'élimination du sucre offre des minima immédiatement avant les repas et des maxima trois ou quatre heures après, au moment où semble se terminer la digestion. La glycosurie spontanée de la grossesse est le plus souvent inférieure à deux grammes par litre ; exceptionnellement nous avons trouvé 3^{gr},4, 5^{gr},9, 6^{gr},5, 11^{gr},4, 14, 4.

CONCLUSIONS DU CHAPITRE II

I. — Le sucre que contiennent les urines des femmes enceintes est du glucose.

II. — A la fin de la grossesse on peut, outre le glucose, rencontrer du lactose en moindre quantité.

III. — On constate aussi la présence d'acide glycuronique.

IV. — Si les femmes ont ingéré du saccharose en quantité notable (sucreries, etc.), on peut observer dans leurs urines des traces de saccharose et de lévulose.

V. — Il suit de là que l'oxydation du glucose est incomplète (acide glycuronique) et que les tissus de la femme enceinte sont parfois incapables de retenir ou d'utiliser tous les hydrates de carbone contenus dans le sang.

CONCLUSIONS DU CHAPITRE III

I. — La glycosurie expérimentale est plus facile à obtenir dans l'état puerpéral qu'à l'état normal.

II. — L'ingestion de 100 grammes de glycose la provoque chez toutes les femmes enceintes (dans les deux derniers mois de la grossesse).

III. — L'ingestion de 60 grammes de glycose la fait apparaître dans les deux tiers des cas où elle n'est pas spontanée.

IV. — Toutes choses égales d'ailleurs, elle commence plus tôt qu'à l'état normal, atteint plus vite un maximum plus élevé et semble durer plus longtemps : l'hyperglycémie est plus rapide et plus intense et le coefficient d'élimination du sucre est augmenté.

V. — La glycosurie expérimentale peut être obtenue

chez la femme enceinte par le régime alimentaire, mais des quantités isodynamiées d'hydrates de carbone d'espèces différentes n'ont pas le même pouvoir glycosurique.

VI. — La glycosurie spontanée peut se présenter chez des sujets dont la ration alimentaire est égale ou inférieure à la ration normale d'entretien : elle est alors une preuve du ralentissement de la nutrition et c'est une glycosurie pathologique (entre celle-ci et le diabète confirmé il y a tous les intermédiaires).

VII. — On peut aussi la rencontrer chez des sujets dont la ration hydrocarbonée est supérieure à la ration normale : elle peut n'être alors que le symptôme urologique d'une mauvaise diététique.

Dans les deux cas, le médecin doit intervenir.

CONCLUSIONS DU CHAPITRE IV

I. — Chez les animaux comme chez les végétaux, les sucres peuvent donner naissance à de la graisse.

II. — La constance d'une glycémie de haut potentiel chez la femme enceinte non glycosurique peut conduire celle-ci à l'adiposité. La statistique prouve, en effet, que l'augmentation de poids pendant la vie génitale est plus grande chez la femme que chez l'homme : pendant la période paternelle (25 ans-50 ans), l'homme augmente de 0^{kg},609 ; pendant la période maternelle, le poids de la femme s'accroît de 3^{kg},612.

III. — La glycose se décompose en donnant probablement naissance à de la glycérine, des acides gras, des

graisses diverses et en particulier à de la tristéarine (sclé-
rème des nouveau-nés). L'adipogénie retarde ainsi, dans
certains cas, l'apparition de la glycosurie.

IV. — Cette décomposition anaérobie est encore une
preuve du ralentissement de la nutrition que vient d'ail-
leurs corroborer la diminution des échanges respiratoires.

V. — Nos observations d'ictériques et d'albuminu-
riques non glycosuriques montrent que l'insuffisance
hépatique, l'autointoxication, ne peuvent expliquer tous
les cas de glycosurie gravidique. La cause à laquelle on
doit accorder l'influence la plus continue et la plus géné-
rale est la diminution de la glycolyse par ralentissement
de la nutrition.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il y a, pendant la gestation, ralentissement de la nu-
trition.

L'état puerpéral représente en raccourci la diathèse
bradytrophique.

La grossesse est comme une miniature de l'arthri-
tisme.

Vu :

Le doyen,

P. BROUARDEL.

Vu :

Le président de thèse,

BOUCHARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BOUCHARD. — Maladies par ralentissement de la nutrition. 2^e édition, 1885.
- Traité de médecine. 2^e édition, t. I, 1898.
- *Semaine médicale*. 7 mai 1898.
- BOUCHARDAT. — De la glycosurie ou diabète sucré.
- BOUTARD. — Différents types de diabète sucré. Paris, 1890.
- BERNARD Cl. — Physiologie générale, 1873.
- Leçons professées au Collège de France, 1856.
- *Revue scientifique*, 1873.
- BELL. — Dictionnaire de médecine pratique. Article *diabète*.
- BLOT. — Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1856.
- *Gazette médicale de Paris*, 1873.
- BOUTTIER. — *Thèse*, Paris, 1886.
- BLOCH. — *Zeitsch. für klin. med.*, t. XXII.
- BRIASSON. — *Thèse d'agrégation*.
- BUDIN. —
- CHARRIN. — *Société de biologie*, novembre 1898.
- CHAUFFARD. — Traité de médecine de Bouchard, t. III.
- CHAILLET. — *Thèse*, Paris, 1869.
- COUTURIER. — *Thèse*, Paris, 1875.
- COLASANTI. — *Arch. ital. de biol.*, t. XVII.
- COLRAT. — *Lyon médical*, 1875.
- COUTEJEAN. —
- CAUTANI. — Du diabète sucré. Paris, 1876.

- CYR (J.). — Etiologie de la glycosurie et du diabète. Paris, 1879.
- DEBOVE. — Manuel de médecine, t. VII.
- DUMAS et MILNE-EDWARDS. — *Annales des sc. nat.*, 1845.
- DIEULAFOY. — Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 1898.
- DECHAMBRE. — Dictionnaire, art. *diabète*.
- FAUCONNEAU-DUFRESNE. — *Gazette hebdomadaire*, 1860.
- FALS. — *Philadelphia times*, 1887.
- FRY. — *Medical News*, octobre 1891.
- GARIEL. — Traité de physique médicale.
- GAUTHIER. — Traité de chimie, t. I, II, III.
- GAUDARD. — Essai sur le diabète sucré dans l'état puerpéral.
- GRIESINGER. — *Arch. gén. de méd.*, 1859, XIV.
- GERMAIN. — Les glycosurie non diabétiques, 1898.
- GÉNEVOIX. — *Thèse*, Paris, 1876.
- GOBEE. — *Wirchenow's Archiv.*, p. 47.
- HANRIOT. — Comptes rendus de l'Académie des sciences, 22 février 1892.
- *Archives de physiol.*, 1893, p. 250.
- HOFMEISTER. — *Archiv. für exp. Path. und pharm.*, 1889.
- *Zeitsch. für physiol. und chem.*, 1877, t. I.
- HUFELAND. — Manuel de médecine pratique. Paris, 1848.
- JACCOUD. — Pathologie interne. Dictionnaire, art. *diabète*.
- KAUFFMANN. — *Archives de physiol.*, 1896.
- KALTEMBACH. — *Revue de médecine*, 1881.
- KEIM. — *Presse médicale*, novembre 1898.
- KIRSTEN. — *Archives de médecine*, 1857, t. X.
- KRAUSE et LUDWIG. — *Wiener klinische Wochens.*, 1891.
- LACAZE-DUTHIERS. — Comptes rendus de l'Acad. des sc., 1853.
- LANCEREAUX. — *Médecine interne*, 15 août 1898.
- LAULANIÉ. — *Archives de physiologie*, 1896.
- LECOQ. — *Gazette hebdomadaire*, 1863, n° 235.
- LECOMTE. — Compte rendu à l'Acad. des sc., 1857.
- LEDUC. — *Bulletin médical*, 30 novembre 1898.
- LEGENDRE. — Traité de médecine de Bouchard, t. I.
- LÉCORCHÉ. — Traité du diabète. Paris, 1876.

- LÉPINE. — *Archives de méd. expér.*, 1892.
— *Société de biologie*, 1876.
LINOSSIER et ROQUES. — *Arch. de méd. expér.*
LOEB. — *Berliner klin. Woch.*, 1881.
LOUVET. — *Thèse*, Paris, 1873.
LIEBIG. — *Chimie organique*, 1842.
MARCHAL (de Calvi). — *Recherches sur les accidents diabétiques*, 1864.
MARCUS. — *Zeutsch. predic. Woch.*, novembre 1892.
MERCK. — *Biologisches Centralblatt*, 15 juin 1898.
MAYGRIER. — *Bulletin de la Soc. obst. de Paris*, 1891.
MIALHE. — *Chimie appliquée à la phys. de la thér.*, 1856.
MURCHISSON. — *Traité des maladies du foie*, p. 150.
MORITZ. — *Deutches archiv. für klin. med.*, 1890. — Congrès de Wiesbaden-Munschnerr. *Medicinische Woch.*, 1891.
MATHIAS DUVAL. — *Cours de physiologie*.
— *Traité d'histologie*.
NOORDEN (von). — *Arch. für physiol.*, 1893.
— *Die zuckerkrankheit*.
NEUGEBAUER. — *Wiener klinisch. Wochenschrift*, 10 septembre 1896.
OLIVIER. — *Hygiène de la grossesse*.
PARRY. — *Researches on the nature of diabetes*. London, 1874.
PINARD. — *Bulletin de l'Acad. de méd.*, juin 1893, mars 1898.
STILLINGFEE et JOHNSAUX. — *Tribune médicale*, 1893.
PELTENHOFER et VOIT. — *Ann. v. chem. und phys.*, 1862.
QUINQUAND. — *Les métastases*, 1880.
RIBEMONT-DESSAIGNES et G. LEPAGE. — *Précis d'obstétrique*, 2^e édition, 1897.
RÜBNER. — *Zeitsch. für biologie*, 1886.
ROBIN (A.). — *Soc. méd. des hôp.*, 21 janvier 1886.
ROGER. — *Revue de médecine*, 1886.
SERGEN. — *Der diabetes mellitus*. Berlin, 1875.
— *Gazette hebdomadaire*, 1866, p. 344.

- STRAUSS. — *Berlin. hlin. Wosch.*, 1898, n^{os} 18, 19.
STRUMPELL. — *Path. interne*, 1898.
SINÉTY (de). — *Gazette médicale*, 1874, n^{os} 8 et 38.
SINCLAIR. — *Méd. chroniq.*, III, 1886.
TARNIER, CHANTREUIL et BUDIN. — *Traité de l'art des accouchements*, 1896.
TARNIER et BUDIN. — *Pathologie de la grossesse*. Paris, 1886.
TARNIER. — *Thèse*, Paris, 1857.
TROUILLARD. — *Thèse*, Paris, 1878.
THIROLOIX. — *Thèse*, Paris, 1892.
TSCHERINOW. — *Thèse*, Paris, 1878.
VALMONT. — *Thèse*, Paris, 1879.
VINAY. — *Traité des maladies de la grossesse*. Paris. 1874.
WILLIAMS. — *Transaction of the obst.*, 1882.
WORM-MULLER. — *Pflüger's Archiv.*, 1884.
Annales de la Soc. obst. de France, 1895. D^r STIEBER, p. 10.
D^r PORAK, p. 17.
Gazette des hôpitaux, nov. 1888. AUVARD.
Bulletin de la Soc. de biol., 1876, 1893, 1898.



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT